

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Республиканское унитарное предприятие  
«Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
**ФАРМАКОПЕЯ**  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**Том III**

**Контроль качества  
фармацевтических субстанций**

*Разработана на основе Европейской Фармакопеи*

*Введено в действие с 22 декабря 2009 года приказом Министерства  
здравоохранения Республики Беларусь от 00.00.0000*

Минск  
2009

УДК 615.11(476)  
ББК 52.8(4Бей)  
г 72

Под общей редакцией А.А. Шерякова

**Г 72      Государственная фармакопея Республики Беларусь.** В 3 т. Т. 3. Контроль  
качества фармацевтических субстанций / УП «Центр экспертиз и испытаний в  
здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск: Минский государственный  
ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. – с.  
ISBN 985-6742-40-4.

Третий том Государственной фармакопеи Республики Беларусь содержит обязательные стандарты и положения, регламентирующие качество лекарственных средств: общие статьи на методы анализа (физические и физико-химические методы, испытания на предельное содержание примесей, биологические испытания, фармацевтико-технологические испытания), реактивы, общие статьи на лекарственные формы, частные статьи на субстанции для фармацевтического использования и лекарственное растительное сырье. Кроме того, в издание включен перечень опечаток, допущенных в 1-м и 2-м томах Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Государственная фармакопея Республики Беларусь основана на современных достижениях медицины, фармации, химии и других смежных наук. Книга предназначена для специалистов, занимающихся разработкой, производством, контролем качества, хранением и реализацией лекарственных средств.

УДК 615.11(47+57)  
ББК 52.8(4Бей)

ISBN 985-6742-40-4 (т. 3) © УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», 2009  
ISBN 985-6742-39-0

# СОДЕРЖАНИЕ

Редакционный совет Государственной фармакопеи Республики Беларусь .....	10
Список авторов .....	11
Список организаций, учреждений и предприятий Республики Беларусь, принимавших участие в разработке Государственной фармакопеи Республики Беларусь .....	12
<b>ОБЩИЕ СТАТЬИ .....</b>	<b>13</b>
<b>1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ .....</b>	<b>13</b>
1.1. Общие положения .....	13
<b>2. МЕТОДЫ АНАЛИЗА.....</b>	<b>15</b>
2.2. Физические и физико-химические методы .....	15
2.2.32. Потеря в массе при высушивании .....	15
2.2.55. Пептидное картирование .....	15
2.2.56. Анализ аминокислот .....	20
2.4. Испытания на предельное содержание примесей.....	31
2.4.8. Тяжелые металлы .....	31
2.4.30. Этиленгликоль и диэтиленгликоль в этоксилированных субстанциях.....	35
2.5. Методы количественного определения .....	36
2.5.36. Анизидиновое число .....	36
2.6. Биологические испытания .....	36
2.6.27. Микробиологический контроль клеточных продуктов .....	36
2.9. Фармацевтико-технологические испытания .....	38
2.9.3. Тест «растворение» для твердых дозированных форм (дополнение) .....	38
<b>4. РЕАКТИВЫ .....</b>	<b>41</b>
4.1. Реактивы, эталонные растворы, буферные растворы.....	41
4.1.1. Реактивы .....	41
4.1.2. Эталонные растворы для испытаний на предельное содержание примесей .....	44
4.1.3. Буферные растворы.....	45
<b>5. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ.....</b>	<b>47</b>
5.9. Полиморфизм .....	47
5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования .....	48
5.11. Раздел «Описание (свойства)» в частных статьях .....	52
5.12. Стандартные образцы.....	53
<b>#6. ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА.....</b>	<b>59</b>
#6.1. Приготовление экстемпоральных лекарственных средств.....	59
#6.1.1. Жидкие лекарственные средства .....	59
#6.1.2. Твердые лекарственные средства .....	80
#6.1.3. Мягкие лекарственные средства .....	83
#6.2. Экспресс-анализ экстемпоральных лекарственных средств .....	86
#6.3. Оценка качества экстемпоральных лекарственных средств .....	117
#6.3.1. Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в аптеках.....	117
#6.3.2. Нормы отклонений, допустимые при фасовке в аптеках лекарственных средств промышленного производства .....	120
<b>ОБЩИЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СУБСТАНЦИИ .....</b>	<b>121</b>
Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья .....	121
# Лекарственное растительное сырье .....	121
<b>ЧАСТНЫЕ СТАТЬИ НА СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ .....</b>	<b>123</b>
Аденозин .....	123
Адреналина тартрат .....	125
Азитромицин .....	127
Аллантоин .....	131

Алюминия оксид гидратированный .....	133
Алюминия фосфат гидратированный .....	133
Алюминия хлорид гексагидрат .....	135
Амантадина гидрохлорид .....	135
Амброксола гидрохлорид .....	137
# Аминалон .....	139
Аминокапроновая кислота .....	140
Амиодарона гидрохлорид .....	142
Амитриптилина гидрохлорид .....	144
Амлодипина бесилат .....	146
Амоксициллин тригидрат .....	149
Ампициллин .....	152
Ампициллин натрия .....	155
Ампициллин тригидрат .....	159
Аргинина аспартат .....	162
Аргинина гидрохлорид .....	164
Артикаина гидрохлорид .....	165
Аскорбиновая кислота .....	168
Атенолол .....	171
Атропина сульфат .....	173
Ацетилсалициловая кислота .....	175
Ацетилцистеин .....	177
Ацикловир .....	179
Бензилбензоат .....	182
Бензилпенициллин натрия .....	183
Бензойная кислота .....	186
Бензокаин .....	187
Бетаметазона валериат .....	188
Бетаметазона дипропионат .....	191
Бисакодил .....	194
Бисопролола фумарат .....	196
Бифоназол .....	200
Борная кислота .....	201
Бромгексина гидрохлорид .....	202
# Вазелин .....	204
Валин .....	205
Ванкомицина гидрохлорид .....	207
Варфарин натрия .....	209
Варфарина натрия клатрат .....	211
Верапамила гидрохлорид .....	213
# Викасол .....	216
Винпоцетин .....	218
Висмута нитрат основной, тяжелый .....	220
Водорода пероксида 3% раствор .....	221
Водорода пероксида 30% раствор .....	221
Гвайфенезин .....	222
Гепарин натрия .....	224
Гидрокортизон .....	226
Гидрокортизона ацетат .....	229
Гидроксикарбамид .....	232
Гидрохлортиазид .....	233
Глибенкламид .....	236
Гликлазид .....	238
Глицерин .....	240
Глицерин 85% .....	243
Глицин .....	245
Глутаминовая кислота .....	247
# Глюкозамина гидрохлорид .....	249
# Деготь березовый .....	250
Дексаметазона натрия фосфат .....	251
Декспантенол .....	254



Декстран 40 для инъекций.....	255
Декстран 60 для инъекций.....	256
Декстран 70 для инъекций.....	258
Декстрометорфана гидробромид.....	260
Диазепам.....	262
# Дибазол.....	264
Дигоксин.....	265
# Диклофенак диэтиламин.....	268
Диклофенак натрия.....	270
Дифенгидрамина гидрохлорид.....	272
Доксициклина гиклат.....	274
Доксорубицина гидрохлорид.....	276
Дроперидол.....	278
# Дротаверина гидрохлорид.....	281
Железа хлорид гексагидрат.....	283
Ибупрофен.....	283
Изолейцин.....	287
Изониазид.....	289
Изосорбида динитрат разведенный.....	290
Изосорбида моонитрат разведенный.....	293
Индапамид.....	296
Индометацин.....	298
Инсулин свиной.....	300
Инсулин человеческий.....	303
Ихтиол.....	307
Йод.....	308
Калия бромид.....	309
Калия гидроаспартат гемигидрат.....	310
Калия йодид.....	311
Калия метабисульфит.....	312
Калия перманганат.....	313
Кальция глицерофосфат.....	313
Кальция глюконат.....	314
Кальция глюконат безводный.....	315
Кальция глюконат для инъекций.....	316
Кальция лактат безводный.....	318
Кальция лактат моногидрат.....	319
Кальция лактат пентагидрат.....	320
Кальция лактат тригидрат.....	321
Кальция фолинат.....	322
Каолин тяжелый.....	325
Каптоприл.....	326
Карведилол.....	328
Кетоконазол.....	330
Кетопрофен.....	332
Кеторолак трометамин.....	335
Кетотифена гидрофумарат.....	337
Кладрибин.....	339
Кларитромицин.....	342
Кленбутерола гидрохлорид.....	345
Клиндамицина фосфат.....	347
Клонидина гидрохлорид.....	349
Клотримазол.....	351
Кодеин.....	353
Кодеина фосфат гемигидрат.....	356
Кодеина фосфат сесквигидрат.....	358
Кофеин.....	361
Ксилометазолина гидрохлорид.....	363
Левоментол.....	366
Левотироксин натрия.....	367
Лейцин.....	369

Лидокаина гидрохлорид .....	371
Лизина гидрохлорид .....	373
Лизиноприл дигидрат .....	375
Линкомицина гидрохлорид .....	377
Ловастатин .....	379
Лоперамида гидрохлорид .....	381
Лоперамида оксид моногидрат .....	384
Лоратадин .....	386
Магния аспартат дигидрат .....	389
Магния гидроксид .....	390
Магния цитрат безводный .....	391
Маннит .....	392
Меди сульфат безводный .....	394
Меди сульфат пентагидрат .....	395
Ментол рацемический .....	396
Меркаптопурин .....	397
Метамизол натрия .....	398
Метилтиониния хлорид .....	400
# Метилурацил .....	403
Метилцеллюлоза .....	404
DL-Метионин .....	405
Метоклопрамида гидрохлорид .....	407
Метопролола тартрат .....	408
Метронидазол .....	411
Метформина гидрохлорид .....	413
Миконазола нитрат .....	415
Морфина гидрохлорид .....	417
Морфина сульфат .....	419
# Муравьиная кислота .....	422
# Муравьиная кислота безводная .....	423
Напроксен .....	423
Натрия аминосалицилат дигидрат .....	426
Натрия бромид .....	428
Натрия гидрокарбонат .....	429
Натрия каприлат .....	430
Натрия метабисульфит .....	431
Натрия пикосульфат .....	432
Натрия салицилат .....	434
Натрия хлорид .....	435
Натрия цитрат .....	436
Нафазолина гидрохлорид .....	437
Нафазолина нитрат .....	439
Нафтизина гидрохлорид .....	437
Нафтизина нитрат .....	439
Никотинамид .....	442
Никотиновая кислота .....	443
Нимесулид .....	444
Нистатин .....	446
Нитрофурал .....	448
Нитрофурантоин .....	450
Нифедипин .....	451
Оксациллин натрия моногидрат .....	453
Оксиметазолина гидрохлорид .....	457
Ондансетрона гидрохлорид дигидрат .....	459
Офлоксацин .....	461
Паклитаксел .....	464
Папаверина гидрохлорид .....	468
Парафин мягкий, белый .....	470
Парафин мягкий, желтый .....	471
Парафин твердый .....	472
Парацетамол .....	473

Периндоприл трет-бутиламин .....	476
Пилокарпина гидрохлорид .....	479
Пиперазина адипинат .....	481
Пирантела эмбонат .....	483
Пирацетам .....	485
Плазма человеческая для фракционирования .....	486
Повидон-йод .....	488
Преднизолон .....	490
Прокаина гидрохлорид .....	492
Прокаинамида гидрохлорид .....	493
Пролин .....	495
Прометазина гидрохлорид .....	496
# Прополис .....	498
Пропранолола гидрохлорид .....	500
Псевдоэфедрина гидрохлорид .....	502
Ранитидина гидрохлорид .....	504
Резорцин .....	506
Рибофлавин .....	507
Рибофлавина натрия фосфат .....	509
Рифабутин .....	511
Рифампицин .....	513
Рокситромицин .....	515
Рутозид тригидрат .....	518
Салициловая кислота .....	521
Сальбутамола сульфат .....	523
Сахароза .....	526
Сера для наружного применения .....	528
# Серебра протеинат .....	529
Серебро коллоидное для наружного применения .....	530
# Силденафила цитрат .....	530
Симвастатин .....	532
Спиронолактон .....	535
Сультамициллина тозилат дигидрат .....	536
Сульфатуанидин .....	540
Сульфаметоксазол .....	541
Сульфаниламид .....	544
Сульфациламид натрия .....	545
Танин .....	547
# Таурин .....	548
Теofilлин-этилендиамин .....	550
Теofilлин-этилендиамин гидрат .....	551
# Теofilлин-этилендиамин для инъекций .....	553
Тербинафина гидрохлорид .....	555
# Терпентинное масло очищенное .....	556
Тетракаина гидрохлорид .....	557
Тетрациклин .....	560
Тетризолина гидрохлорид .....	562
Тиамин гидрохлорид .....	563
Тимолола малеат .....	566
$\alpha$ -RRR-Токоферилацетат .....	568
$\alpha$ -Токоферилацетат .....	570
$\alpha$ -Токоферол .....	572
Толнафат .....	574
Треонин .....	576
Триамцинолона ацетонид .....	578
Трибенозид .....	580
Триметазидина дигидрохлорид .....	582
Триметоприм .....	584
Триптофан .....	588
Троксерутин .....	591
Трописетрона гидрохлорид .....	593

Фамотидин .....	596
Фенилэфрин.....	598
Фенилэфрина гидрохлорид .....	601
Фенирамина малеат .....	603
Фенобарбитал .....	605
Фенол.....	607
Фенолфталеин .....	608
Фентанил .....	609
Флударабина фосфат.....	610
Флуконазол.....	613
Флуоцинолона ацетонид .....	616
Флутамид.....	618
Фолиевая кислота.....	619
Формальдегида 35% раствор .....	621
Фрамицетина сульфат.....	622
# Фуразолидон .....	625
Химотрипсин .....	628
Хлоралгидрат.....	630
Хлорамфеникол.....	631
Хлорамфеникола пальмитат .....	632
Хлоргексидина диглюконата раствор .....	634
# Хлороформ .....	636
Хлорталидон .....	637
Хлорфенирамина малеат .....	640
Цетиризина дигидрохлорид .....	642
Цефазолин натрия.....	644
Цефаклор .....	647
Цефалексин моногидрат .....	649
Цефоперазон натрия.....	652
Цефотаксим натрия.....	654
Цефтриаксон натрия .....	657
Цианокобаламин.....	660
Циклофосфамид.....	661
Цинка оксид.....	662
Цинка сульфат гексагидрат .....	663
Цинка сульфат гептагидрат .....	664
Цинка сульфат моногидрат.....	664
Циннаризин .....	665
Ципрофлоксацин .....	667
Ципрофлоксацина гидрохлорид.....	669
Цисплатин .....	672
Цистеина гидрохлорид моногидрат .....	675
Эналаприла малеат .....	676
Эргокальциферол.....	679
Эритромицин.....	682
Эритромицина эстолат.....	685
Этакридина лактат моногидрат .....	688
Этилморфина гидрохлорид .....	690
Эфедрина гидрохлорид .....	692
Эфедрина гидрохлорид рацемический.....	694
Эфир.....	696
Эфир анестезирующий .....	696

## ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

### НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ ..... 699

Валерианы корневища с корнями .....	699
Горца перечного трава .....	701
Горца почечуйного трава.....	702
Девясила цветки .....	703
Донника трава.....	704

---

Жостера слабительного плоды .....	706
Земляники лесной листья .....	706
Земляники лесной плоды .....	707
Кориандра плоды .....	708
Кровохлебки корни .....	709
Лапчатки белой трава .....	710
Расторопши плоды .....	712
Термопсиса ланцетного трава .....	713
Чага .....	714

<b>ОПЕЧАТКИ, ДОПУЩЕННЫЕ В 1-М И 2-М ТОМАХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ .....</b>	<b>716</b>
--	------------

<b>АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ .....</b>	<b>719</b>
-----------------------------------	------------

## Редакционный совет Государственной фармакопеи Республики Беларусь

Шеряков А.А. — председатель редакционного совета  
Марченко С.И. — заместитель председателя — координатор

### Члены редакционного совета

#### Общие сведения

Марченко С.И.  
Стреха И.С.  
Шеряков А.А., к.ф.н.

#### Методы анализа

Марченко С.И.  
Покачайло Л.И., к.ф.н.  
Сеткина С.Б.  
Стреха И.С.  
Шеряков А.А., к.ф.н.

#### Реактивы

Марченко С.И.  
Стреха И.С.  
Шеряков А.А., к.ф.н.

#### Общие тексты

Марченко С.И.  
Покачайло Л.И., к.ф.н.  
Стреха И.С.  
Чернявская А.А., к.х.н.  
Шеряков А.А., к.ф.н.

#### Экстемпоральные лекарственные средства

Агафонова И.В.  
Артемьева О.И.  
Будай А.И.  
Валюкевич Я.М.  
Власик Е.Л.  
Войтюль Е.И.  
Галаганова Т.Г.  
Голик Г.И.  
Демидова О.Н.  
Евдокимова Л.Н.  
Закацура Л.Ф.  
Залесская С.В.  
Захарова Т.В.  
Зейдина Т.В.  
Иванова Н.А.  
Иванова Т.Д.  
Ковальчук Н.В.  
Ковшик А.В.  
Кравец М.М.  
Кугач В.В., к.ф.н.  
Ларченко Е.И.  
Лежава Т.И.  
Либерова С.Е.  
Марченко С.И.  
Мельникова Г.Г.  
Милькевич В.В.  
Назарова Е.Ф.  
Никифорова Л.Н.  
Осипова В.Н.  
Плаксыцкая Т.Д.

Позняк И.А.  
Покачайло Л.И., к.ф.н.  
Политова Е.В.  
Посконная Л.Б.  
Рябкова Л.П.  
Снарская Г.С.  
Стреха И.С.  
Сыреси́на Н.В.  
Тарасова Т.И.  
Торбина Т.Д.  
Филиппова Г.Н.  
Хвеженко О.В.  
Хишова О.М., д.ф.н.  
Чернявская А.А., к.х.н.  
Шеряков А.А., к.ф.н.  
Шерякова Ю.А.

#### Частные статьи на субстанции для фармацевтического использования

Арсенова Н.И.  
Багнюк Е.Ф.  
Батуро Т.В.  
Богатырева С.Ю.  
Бойша А.Э.  
Бондаренко Е.В.  
Бремза О.А.  
Валенто Ю.М.  
Волконская Л.Н.  
Воробьев А.Н., к.х.н.  
Воробьева Т.И.  
Галейша Е.А.  
Геводова Л.Б.  
Гертман О.П.  
Голик Г.И.  
Горбацевич В.Н.  
Грицкевич Д.Н.  
Грищенко С.И.  
Грушевич Е.В.  
Губина Л.П.  
Дудорева И.В.  
Дунец Л.Н.  
Еремейчик И.В.  
Ермоленко Т.М., к.х.н.  
Жебентяев А.И., д.ф.н.  
Жерносек А.К., к.х.н.  
Жучина Н.В.  
Кенькова Н.Н.  
Кердоль И.В.  
Кобзева Н.М.  
Ковалевская Ж.И.  
Коцур О.М.  
Кудрявцева С.И.  
Малыгина Н.А.  
Мамчиц Е.Н.  
Марченко С.И.

Михайловская О.Н.  
 Мороз О.Е.  
 Мороз Т.В.  
 Новик О.А.  
 Новик Т.Г.  
 Парахневич О.Г.  
 Покачайло Л.И., к.ф.н.  
 Попкова Е.В.  
 Попова Н.А.  
 Протасевич Л.И.  
 Ридевская Н.В.  
 Рогович Т.Е.  
 Рядинская А.В.  
 Свердлова Н.В.  
 Селицкий В.Е.  
 Скворцова И.А.  
 Солодкова Г.С.  
 Стреха И.С.  
 Тихонович С.Н.  
 Трембач А.С.  
 Трухачева Т.В., к.т.н.

Холина Н.А.  
 Чернецкая Ю.В.  
 Чернявская А.А., к.х.н.  
 Чигирь С.Н.  
 Шахницкий Д.М.  
 Шеряков А.А., к.ф.н.  
 Яковлев И.В.

### **Частные статьи на лекарственное растительное сырье**

Бузук Г.Н., д.ф.н.  
 Гурина Н.С., д.б.н.  
 Дергачева Ж.М.  
 Коноплева М.М., к.ф.н.  
 Кузьмичева Н.А., к.ф.н.  
 Кухарева Л.В., к.б.н.  
 Моисеев Д.В., к.ф.н.  
 Родионова Р.А., к.ф.н.  
 Хишова О.М., д.ф.н.  
 Цаприлова С.В.  
 Шимко О.М.

## **Список авторов**

Агафонова И.В.  
 Арсенова Н.И.  
 Артемьева О.И.  
 Алексеев Н.А.  
 Багнюк Е.Ф.  
 Батуро Т.В.  
 Бернович Л.С.  
 Богатырева С.Ю.  
 Бойша А.Э.  
 Бондаренко Е.В.  
 Бремза О.А.  
 Будай А.И.  
 Бузук Г.Н.  
 Валенто Ю.М.  
 Валюкевич Я.М.  
 Власик Е.Л.  
 Войтюль Е.И.  
 Волконская Л.Н.  
 Воробьев А.Н.  
 Воробьева Т.И.  
 Галаганова Т.Г.  
 Галейша Е.А.  
 Геводова Л.Б.  
 Гертман О.П.  
 Голик Г.И.  
 Горбачевич В.Н.  
 Грибанова В.П.  
 Грицкевич Д.Н.  
 Грищенко С.И.  
 Грушевич Е.В.  
 Губина Л.П.  
 Гурина Н.С.  
 Демидова О.Н.  
 Дергачева Ж.М.  
 Дудорева И.В.  
 Дунец Л.Н.  
 Евдокимова Л.Н.  
 Еремейчик И.В.  
 Ермоленко Т.М.  
 Жебентяев А.И.  
 Жерносек А.К.  
 Жучина Н.В.  
 Закацура Л.Ф.

Залесская С.В.  
 Захарова Т.В.  
 Зейдина Т.В.  
 Иванова Н.А.  
 Иванова Т.Д.  
 Кенькова Н.Н.  
 Кердоль И.В.  
 Кобзева Н.М.  
 Ковалевская Ж.И.  
 Ковальчук Н.В.  
 Коноплева М.М.  
 Коцур О.М.  
 Ковшик А.В.  
 Кравец М.М.  
 Кугач В.В.  
 Кудрявцева С.И.  
 Кузьмичева Н.А.  
 Кухарева Л.В.  
 Ларченко Е.И.  
 Лежава Т.И.  
 Либерова С.Е.  
 Линкевич В.Г.  
 Майсак И.А.  
 Малыгина Н.А.  
 Мамчиц Е.Н.  
 Марченко С.И.  
 Медяков М.М.  
 Мельникова Г.Г.  
 Микушкин А.С.  
 Милькевич В.В.  
 Михайловская О.Н.  
 Моисеев Д.В.  
 Мороз О.Е.  
 Мороз Т.В.  
 Назарова Е.Ф.  
 Никифорова Л.Н.  
 Новик О.А.  
 Новик Т.Г.  
 Осипова В.Н.  
 Парахневич О.Г.  
 Плаксицкая Т.Д.  
 Позняк И.А.  
 Покачайло Л.И.

Политова Е.В.  
 Попкова Е.В.  
 Попова Н.А.  
 Посконная Л.Б.  
 Преснякова И.М.  
 Протасевич Л.И.  
 Прохорова М.В.  
 Рафалович Л.И.  
 Ридевская Н.В.  
 Рогович Т.Е.  
 Родионова Р.А.  
 Романенко Г.Г.  
 Рябова Л.П.  
 Рядинская А.В.  
 Свентицкая Л.И.  
 Свердлова Н.В.  
 Селицкий В.Е.  
 Сеткина С.Б.  
 Скворцова И.А.  
 Снарская Г.С.  
 Солодкова Г.С.  
 Стреха И.С.  
 Сыресина Н.В.  
 Тарасова Т.И.  
 Тихонович С.Н.  
 Торбина Т.Д.  
 Трембач А.С.  
 Трухачева Т.В.  
 Филиппова Г.Н.  
 Фомичева Н.В.  
 Хвеженко О.В.  
 Хишова О.М.  
 Холина Н.А.  
 Цаприлова С.В.  
 Чернецкая Ю.В.  
 Чернявская А.А.  
 Чигирь С.Н.  
 Шахницкий Д.М.  
 Шеряков А.А.  
 Шерякова Ю.А.  
 Шимко О.М.  
 Яковлев И.В.

## **Список организаций, учреждений и предприятий Республики Беларусь, принимавших участие в разработке Государственной фармакопеи Республики Беларусь**

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

УО Витебский государственный медицинский университет

ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»

ООО «Фармтехнология»

УП «Минскинтеркапс»

РУП «Белмедпрепараты»

РУП «Гродненский завод медицинских препаратов»

ОДО «Фармион»

РУП «Несвижский завод медицинских препаратов»

ГУ «Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии»

Отдел контроля качества аптечного склада ТП РУП «БелФармация»

Контрольно-аналитическая лаборатория ТП РУП «Минская Фармация»

Контрольно-аналитическая лаборатория Брестского ТП РУП «Фармация»

Контрольно-аналитическая лаборатория Витебского ТП РУП «Фармация»

Контрольно-аналитическая лаборатория Гомельского ТП РУП «Фармация»

Контрольно-аналитическая лаборатория Гродненского ТП РУП «Фармация»

Контрольно-аналитическая лаборатория Могилевского ТП РУП «Фармация»

ТП РУП «БелФармация», аптека № 52



## 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В 3-м томе Государственной фармакопеи Республики Беларусь в новой редакции приведены общие и частные статьи:

2.2.32. Потеря в массе при высушивании;

2.4.8. Тяжелые металлы;

# Лекарственное растительное сырье;

Валерианы корневища с корнями.

Введены новые общие статьи, тексты и разделы:

2.2.55. Пептидное картирование;

2.2.56. Анализ аминокислот;

2.4.30. Этиленгликоль и диэтиленгликоль в этоксилированных субстанциях;

2.5.36. Анизидиновое число;

2.6.27. Микробиологический контроль клеточных продуктов;

5.9. Полиморфизм;

5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования;

5.11. Раздел «Описание (свойства)» в частных статьях;

5.12. Стандартные образцы;

# 6. Экстемпоральные лекарственные средства.

Дополнения к общим статьям и разделам:

2.9.3. Тест «растворение» для твердых дозированных форм;

4. Реактивы.

### 1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Положения раздела «Общие сведения» распространяются на все общие статьи, частные статьи и другие материалы Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

В материалах Государственной фармакопеи Республики Беларусь слово «Фармакопея» без уточнений подразумевает Государственную фармакопею Республики Беларусь. Наряду с этим для обозначения Государственной фармакопеи Республики Беларусь может быть использовано официальное сокращение ГФ РБ.

Термин «компетентный уполномоченный орган» означает Министерство здравоохранения Республики Беларусь и Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в соответствии с его компетенцией.

# Все общие фармакопейные статьи и монографии гармонизированы с Европейской Фармакопеей и построены в следующем формате:

– адаптированный перевод соответствующего материала Европейской Фармакопеи;

– национальные дополнительные испытания, информационные и иные материалы отмечены значком «#».

Ссылка в материалах Фармакопеи на какую-либо статью и/или ее раздел означает, что продукт соответствует требованиям этой статьи. Название статьи, на которую дается ссылка, и/или ее номер обычно выделены курсивом.

Лекарственное средство должно соответствовать требованиям Фармакопеи на протяжении срока годности. Срок годности и дата, с которой он должен отсчитываться, согласовываются компетентным уполномоченным органом на основании экспериментальных исследований по стабильности данного готового лекарственного средства. Любой другой продукт (фармацевтическая субстанция, вспомогательное вещество и др.) должен соответствовать требованиям конкретной фармакопейной статьи на всем протяжении периода его использования.

Требования частной статьи являются обязательными, если нет специальных указаний в статье «Общие сведения» или в данной частной статье. Общие статьи становятся обязательными, когда на них приводится ссылка в той или иной частной или общей статье, если только специально не указано, что ссылка приводится исключительно как информация или рекомендация.

# Субстанции для фармацевтического использования подразделяются на фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества.

Фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, лекарственное растительное сырье, лекарственные средства и другие продукты, описываемые в частных статьях Фармакопеи, предназначены для использования в медицине.

Нормативный документ по контролю качества производителя лекарственного средства может не содержать все тесты (испытания), приведенные в Фармакопее. Для подтверждения соответствия лекарственного средства требованиям Фармакопеи производитель при выпуске должен представить доказательства того, что лекарственное средство соответствует фармакопейному качеству исходя из результатов валидационных испытаний в сочетании с результатами контроля процесса производства данного лекарственного средства. Такой подход, если компетентные уполномоченные органы считают его обоснованным, не противоречит необходимости соответствия требованиям Фармакопеи.

Испытания и методики количественного определения, приведенные в Фармакопее, являются официальными методиками, однако по согласованию с компетентными уполномоченными органами могут использоваться и другие методики при условии, что они дают результаты, соответствующие фармакопейным методикам. В случае сомнений или разногласий решающей является фармакопейная методика.

Фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества и другие продукты, на которые распространяются требования Фармако-

пеи, могут использоваться в разных целях (например, для получения парентеральных лекарственных средств или таблетированных лекарственных форм и т.п.). Если на этот счет нет указаний в соответствующей частной статье, ее требования распространяются на продукт независимо от целей его применения. В некоторых случаях, к примеру, в случае вспомогательных веществ, частная статья может быть дополнена списком характеристик, которые являются важными для использования данного вещества; этот список прилагается в качестве информации и рекомендаций. В информационных целях также могут быть приведены методики контроля одной или нескольких таких характеристик.

Общая фармакопейная статья на ту или иную лекарственную форму распространяется на все лекарственные средства, изготовленные в виде этой лекарственной формы. Для конкретного лекарственного средства требования соответствующей общей фармакопейной статьи не

обязательно являются исчерпывающими и могут быть дополнены компетентным уполномоченным органом в частной статье.

Словосочетание «*если нет других указаний в частной статье*» (под частной статьей подразумевается частная статья ГФ РБ на субстанцию или нормативный документ по контролю качества (НД), утвержденный уполномоченным органом) означает, что требования общей статьи должны быть выполнены, если только компетентный уполномоченный орган не внес в эти требования изменения, что указывается в частной статье.

В некоторых общих и частных статьях Фармакопеи при описании реактива, микроорганизма, методики и т.д. используется термин «*подходящий*». Если при этом критерии их пригодности не сформулированы, то пригодность конкретных реактивов, методик и т.д., используемых в нормативной документации, должна быть обоснована перед компетентным уполномоченным органом.

## 2. МЕТОДЫ АНАЛИЗА

### 2.2. ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

#### 2.2.32. ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ

Определение потери в массе при высушивании проводят одним из приведенных способов и выражают в процентах (м/м).

**Методика.** Указанное в частной статье количество испытуемого вещества помещают во взвешенный бюкс, предварительно высушенный в условиях, описанных для испытуемого вещества. Вещество сушат до постоянной массы или в течение времени, указанного в частной статье, одним из приведенных ниже способов. Если температурный интервал не указан, то высушивание проводят при указанной температуре  $\pm 2^\circ\text{C}$ .

а) «в эксикаторе»: высушивание над *фосфора (V) оксидом Р* при атмосферном давлении и комнатной температуре;

б) «в вакууме»: высушивание над *фосфора (V) оксидом Р* при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и комнатной температуре;

в) «в вакууме в пределах указанного температурного интервала»: высушивание над *фосфора (V) оксидом Р* при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и температуре, указанной в частной статье;

с) «в пределах указанного температурного интервала»: высушивание в сушильном шкафу при температурном интервале, указанном в частной статье;

д) «в глубоком вакууме»: высушивание над *фосфора (V) оксидом Р* при давлении не более 0,1 кПа и температуре, указанной в частной статье.

Если указаны иные условия, используемая методика полностью описывается в частной статье.

#### 2.2.55. ПЕПТИДНОЕ КАРТИРОВАНИЕ

Пептидное картирование (или составление пептидных карт) является методом идентификации белков, в особенности получаемых методом рекомбинантных ДНК. Метод включает в себя этапы химического или энзиматического расщепления белков до образования пептидных фрагментов с последующим разделением и идентификацией этих фрагментов в воспроизводимых условиях. Это надежный метод испытания, позволяющий произвести идентификацию изменения практически каждой отдельной аминокислоты,

произошедшего в результате таких явлений, как ошибка в считывании последовательности комплементарной ДНК (кДНК), либо являющегося результатом мутации. Составление пептидных карт является сравнительным испытанием, поскольку получаемая информация сравнивается со стандартным образцом, подвергавшимся аналогичному воздействию. Данное испытание позволяет подтвердить первичную структуру белка, определить возможные изменения первичной структуры в случае наличия таковых, подтвердить соответствие процесса и генетическую стабильность. Для каждого из белков характерна совокупность уникальных характеристик, которые должны быть описаны. Научные и аналитические методики позволяют осуществлять развитие метода пептидного картирования, который, в свою очередь, характеризуется достаточной специфичностью.

Данная статья содержит детальное описание аспектов использования и валидации метода пептидного картирования с целью получения характеристики анализируемого белка, оценки стабильности клеточных систем экспрессии, используемых для получения продуктов рекомбинантных ДНК и оценки согласованности процесса в целом — в отношении как оценки стабильности продукта, так и обеспечения идентичности белка, либо определения содержания протеинов с изменениями в структуре.

Пептидное картирование не является общим методом, а заключается в составлении индивидуальных карт для каждого отдельного белка. Хотя технологии продолжают стремительно развиваться, существует ряд методов, которые являются общепризнанными. При наличии определенных расхождений с данными методами они будут описываться в соответствующих частных статьях.

Составление пептидных карт может рассматриваться как метод получения «отпечатков пальцев» белка и представляет собой получаемую в результате ряда химических процессов полную расшифровку анализируемого белка. Метод включает четыре принципиальные стадии: выделение и очистка белка — в случае если белок входит в состав какой-либо смеси; избирательное расщепление пептидных связей; хроматографическое разделение образующихся пептидных фрагментов; анализ и идентификация пептидов. Анализируемый образец подвергается расщеплению и анализу параллельно со стандартным образцом. Полное расщепление пептидных связей более вероятно, когда вместо химических гидролизующих реагентов используются такие ферменты, как эндопептидазы (например, трипсин). Для того чтобы карта была информативной, она должна содержать достаточное количество пептидов. С другой стороны, в случае если пептидных фрагментов будет слишком много, карта может утратить свою специфичность, поскольку у многих белков может оказаться аналогичный профиль.

## ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА

Выделение и очистка являются обязательным этапом при проведении анализа нерасфасованных или дозированных форм лекарственных средств, содержащих мешающие анализу вспомогательные вещества или белковые носители и, если это требуется, указываются в частной статье. Количественное извлечение пептида из дозированной формы должно быть валидировано.

## ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ СВЯЗЕЙ

Выбор метода расщепления пептидных связей зависит от анализируемого белка. Процедура выбора включает определение требуемого типа расщепления (химического или ферментативного), а также типа протеолитического реагента в рамках выбранной категории. В таблице 2.2.55.-1. приводится ряд протеолитических ферментов и параметры их специфичности. Данный список не является исчерпывающим и будет дополняться по мере определения других реагентов, способных расщеплять пептидные связи.

**Подготовка образца.** В зависимости от размера или конфигурации белка используются различные подходы к подготовке образца. В случае если используется трипсин для расщепления пептидных связей белка с молекулярной массой более 100 000 Да, лизиновые остатки должны быть защищены путем получения производных с лимонной или малеиновой кислотой,

так как в противном случае может образоваться слишком много пептидных фрагментов.

**Подготовка реагента для расщепления пептидных связей.** Подготовка реагента для расщепления пептидных связей, в особенности ферментов, может быть необходимым этапом для обеспечения требуемой чистоты и воспроизводимости карты. Например, трипсин, используемый в качестве реагента для расщепления пептидных связей, следует обработать тозил-L-фенилаланинхлорметилкетонном с целью инактивации химотрипсина. Хорошо зарекомендовали себя, в особенности при ограниченном количестве имеющегося белка, другие методы очистки, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) при очистке трипсина или иммобилизация фермента на гелевом носителе.

**Подготовка белка.** При определенных условиях может быть необходимо концентрирование образца либо отделение белка от используемых в готовой лекарственной форме сопутствующих веществ и стабилизаторов, которые могут искажать результаты картирования. Физические методы подготовки могут включать ультрафильтрацию, колоночную хроматографию и лиофилизацию. С целью проведения денатурации белка до процедуры пептидного картирования возможно использование других методов подготовки, таких как добавление хаотропных агентов (например, мочевины). Для обеспечения полного доступа фермента к местам разрыва связей и частичной денатурации белка во

Таблица 2.2.55.-1.

Примеры реагентов для расщепления пептидных связей

Тип	Реагент	Специфичность
Ферментативные	Трипсин (ЕС 3.4.21.4)	С-концевые аргинин и лизин
	Химотрипсин (ЕС 3.4.21.1)	С-концевые гидрофильные остатки (например, лейцин, метионин, аланин, ароматические аминокислоты)
	Пепсин (ЕС 3.4.23.1 и 2)	Неспецифический реагент
	Лизил эндопептидаза (Lys-С эндопептидаза) (ЕС 3.4.21.50)	С-концевой лизин
	Глутамил эндопептидаза (из <i>S. aureus</i> штамм V8) (ЕС 3.4.21.19)	С-концевые глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота
	Пептидил-Asp металло-эндопептидаза (эндопротеаза Asp-N)	N-концевая аспарагиновая кислота
Химические	Клострипаин (ЕС 3.4.22.8)	С-концевой аргинин
	Цианобромид	С-концевой метионин
	2-Нитро-5-тио-цианобензойная кислота	N-концевой цистеин
	О-Йодозобензойная кислота	С-концевые триптофан и тирозин
	Разведенная кислота BNPS-скатол	Аспарагиновая кислота и пролин Триптофан

многих случаях до этапа протеолитического расщепления необходимым представляется сокращение числа дисульфидных связей путем их восстановления и алкилирования. Расщепление пептидных связей с использованием трипсина может сопровождаться появлением в пептидной карте ряда неточностей ввиду протекающих параллельно с реакцией протеолитического расщепления побочных реакций, таких как неспецифическое расщепление, дезаминирование, дисульфидная изомеризация, окисление остатков метионина, образование пироглутаминовых групп при дезаминировании глутамина и *N*-концевых участков пептида. Более того, при автогидролизе трипсина также могут появляться дополнительные пики. Интенсивность их образования зависит от соотношения содержания трипсина к белку. Для предотвращения гидролиза растворы протеаз могут быть приготовлены при pH, отличном от оптимального (например, при pH 5 для трипсина), благодаря чему фермент не перейдет в активное состояние до момента разведения с буферным раствором при проведении расщепления.

**Установление оптимальных условий для расщепления пептидных связей.** Факторы, которые влияют на полноту и эффективность расщепления протеинов, являются факторами, оказывающими влияние на химические и ферментативные реакции.

**pH реакционной среды.** Значение pH смеси, в которой осуществляется расщепление пептида, определяется эмпирически и направлено на оптимизацию состояния расщепляющего реагента. Например, при использовании цианобромида в качестве расщепляющего реагента необходимым является создание сильноокислой среды (например, pH 2, муравьиная кислота); однако при использовании трипсина в качестве расщепляющего агента оптимальной является слабощелочная среда (pH 8). В целом значение pH реакционной среды не должно изменять химическую структуру белка в ходе реакции расщепления и не должно изменяться в ходе проведения реакции фрагментации.

**Температура.** Для большинства реакций расщепления наиболее подходящей является температура в интервале от 25°C до 37°C. Создаваемая температура должна способствовать минимизации побочных химических реакций. Тип тестируемого протеина определяет выбор температуры реакционной среды, поскольку некоторые белки с повышением температуры склонны к денатурации. Например, расщепление рекомбинантного бычьего соматотропина проводится при температуре 4°C, поскольку при более высокой температуре он осаждается в ходе проведения реакции расщепления.

**Время.** В случае если имеется достаточное количество тестируемого образца, следует провести испытание по определению времени, являющегося оптимальным для получения воспро-

изводимой карты и достаточным для проведения полного расщепления. Время расщепления варьируется от 2 ч до 30 ч. Реакция прекращается либо прибавлением кислоты, которая не оказывает влияния на полученную пептидную карту, либо замораживанием.

**Количество используемого расщепляющего реагента.** Для обеспечения достаточного быстрого расщепления (от 6 ч до 20 ч) используется избыточное количество расщепляющего реагента; тем не менее, его количество должно быть минимизировано, чтобы предотвратить вклад реагента в структуру пептидной карты. Обычно анализируемый протеин и реагент берут в соотношении 20:1 или 200:1. Для оптимизации процедуры расщепления рекомендуется добавлять расщепляющий агент в два или более этапов. При этом конечный объем реагирующей смеси должен оставаться достаточно небольшим для обеспечения следующего этапа пептидного картирования — разделения. Для того чтобы исключить возможное влияние искажающих продуктов расщепления (артефактов) на результаты последующего анализа, проводится контрольное определение со всеми реагентами за исключением анализируемого белка.

#### ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ

Для разделения пептидных фрагментов используются различные методы. Выбор метода зависит от белка, для которого составляется пептидная карта. В таблице 2.2.55.-2 перечислены методы, которые на данном этапе успешно используются для разделения пептидных фрагментов при составлении пептидных карт. В данном разделе описывается один из методов хроматографического разделения — наиболее часто используемый метод обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Критическими факторами при ВЭЖХ разделения являются чистота растворителей и подвижной фазы. Для проведения обращенно-фазовой ВЭЖХ рекомендуется использование растворителей и воды степени чистоты «для ВЭЖХ». Растворенные газы являются проблемой для градиентных систем в тех случаях, когда растворимость газа в растворителе может быть меньше в смеси, чем в самом растворителе. В качестве эффективного способа дегазации может быть использована вакуумная дегазация и воздействие ультразвуком. В случае если твердые частицы в растворителе попадут в хроматографическую систему, они могут повредить герметичность клапанов насоса или засорить верхнюю часть хроматографической колонки. В связи с этим рекомендуется проведение фильтрации до и после насоса.

**Хроматографическая колонка.** Для каждого белка выбор колонки осуществляется эмпирически. Колонки с размером пор от 10 нм до 30 нм, заполненные сорбентом на основе силикагеля, могут обеспечить оптимальное разделе-

Таблица 2.2.55.-2.

## Методы, используемые для разделения пептидных фрагментов

Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография  
 Ионообменная хроматография  
 Хроматография гидрофобного взаимодействия  
 Полиакриламидный гель-электрофорез, неденатурирующий  
 Гель-электрофорез в полиакриламидных слоях с использованием мицеллярных систем (натрия додецилсульфат)  
 Капиллярный электрофорез  
 Бумажная электрохроматография  
 Электрофорез на бумаге при высокой разности потенциалов

ние. Для более мелких пептидных фрагментов *силикагель октилсилильный для хроматографии Р* (3—10 мкм) и *силикагель октадецилсилильный для хроматографии Р* (3—10 мкм) в качестве наполнителей колонки являются более эффективными, чем *силикагель бутилсилильный для хроматографии Р* (5—10 мкм).

**Растворитель.** Наиболее часто в качестве растворителя используется вода и ацетонитрил в качестве органического модификатора с добавлением не более 0,1 % кислоты трифторуксусной. При необходимости для повышения растворимости компонентов смеси прибавляют пропанол или 2-пропанол. Прибавление спиртов не должно приводить к чрезмерному повышению вязкости компонентов.

**Подвижная фаза.** Подвижная фаза, содержащая фосфатный буфер, используется для обеспечения возможности выбора pH, поскольку изменение pH в интервале от 3,0 до 5,0 улучшает разделение пептидов, содержащих кислотные остатки (например, глутаминовая и аспарагиновая кислоты). Натрия или калия фосфаты, ацетат аммония, фосфорная кислота при значении pH между 2 и 7 (или выше при использовании полимерного наполнителя) используются с ацетонитрильным градиентом. Достаточно часто используется ацетонитрил с трифторуксусной кислотой.

**Градиент.** Градиент может быть линейным, нелинейным или включать ступенчатое изменение состава. Для разделения сложных смесей рекомендуется низкая скорость изменения состава. Градиент оптимизируют, добиваясь четкого разрешения с одним или двумя пиками, которые становятся «маркерными» пиками для теста.

**Изократическое элюирование.** Изократическая ВЭЖХ с подвижной фазой постоянного состава используется ввиду ее удобства и улучшенного отклика детектора. В ряде случаев сложно подобрать оптимальный состав подвижной фазы, позволяющий добиться хорошего разрешения для каждого пика. Для проведения изократической ВЭЖХ не должны использоваться подвижные фазы, для которых незначительное изменение в соотношении компонентов или в значении pH существенно влияет на время удерживания пиков на пептидной карте.

**Другие параметры.** Для достижения хорошей воспроизводимости, как правило, требу-

ется контроль температуры колонки. Скорость подвижной фазы варьируется от 0,1 мл/мин до 2,0 мл/мин, детектирование пептидов осуществляется спектрофотометрически детектором при длине волны от 200 нм до 230 нм. Используются и другие методы детектирования (например, постколоночная дериватизация), но они не столь надежны и универсальны, как детектирование в ультрафиолетовой области.

**Валидация.** В данном разделе приводятся экспериментальные средства для оценки общих характеристик используемого метода. Критерии оценки пригодности системы зависят от определения критических параметров испытания, влияющих на интерпретацию данных и их приемлемость. Критические параметры являются также критериями, по которым производится контроль расщепления и анализа пептидов. Для контроля полноты требуемого расщепления используется сравнение со стандартным образцом, который был подвергнут такому же воздействию, как и испытуемый белок. Использование стандартного образца параллельно с испытуемым белком является необходимым для разработки и установления значений критериев оценки пригодности системы. Кроме этого, с целью дополнительного сравнения включается образец хроматограммы стандартного образца. Другие показатели могут включать визуальный контроль растворимости белка или пептидов, отсутствие интактного белка, измерение откликов труднорасщепляемых пептидов. Критические параметры оценки пригодности системы для пептидного анализа будут зависеть от конкретного используемого метода разделения и детектирования, а также требований к получаемым в результате анализа данным.

В случае, когда пептидное картирование используется в качестве испытания по идентификации, требования к пригодности системы для идентифицируемых пептидов включают избирательность и воспроизводимость. В этом случае, как и в случае идентификации отличающихся по составу белков, определение первичной структуры пептидных фрагментов при картировании обеспечивает как верификацию известной первичной структуры, так и идентификацию структуры отличающихся белков путем сравнения с пептидной картой стандартного образца для

белка установленной структуры. Использование подвергнутого расщеплению стандартного образца при определении разделения пептидов и аминокислот является референтным методом. Для анализа отличающихся по составу белков может быть использована охарактеризованная по составу смесь отличающегося белка и стандартного образца, в особенности если отличные по составу белки находятся в зоне худшего разрешения на пептидной карте. Критерием выбора системы определения структуры белка может являться число основных определяемых пептидов. Критерии выбора системы для определения структуры белка лучшим образом определяются разрешением пиков пептидов. Хроматографические параметры, такие как разрешение между пиками, ширина пика у основания, площадь пика, степень размывания заднего фронта пика и эффективность колонки, могут быть использованы для определения разрешения пептидов. В зависимости от испытуемого белка и используемого метода разделения могут устанавливаться требования к разрешению одного или нескольких пептидов.

Повторный анализ продуктов расщепления стандартного образца для испытуемого белка позволяет установить количественные характеристики прецизионности и открываемости. Открываемость определяемых пептидов в целом устанавливается при помощи внутренних и внешних пептидных стандартов. Прецизионность выражается как относительное стандартное отклонение. Следует ожидать различий в извлечении и воспроизводимости идентифицируемого протеина; следовательно, критерии допуска для оценки пригодности системы должны быть установлены как для извлечения, так и для воспроизводимости идентифицируемых пептидов. Установленные критерии допуска являются специфическими для данного протеина и указываются в частных статьях.

Визуальное сравнение относительных времен удерживания, параметров пиков (площади пика или высоты пика), числа пиков и в целом метода элюирования производится изначально. Оно дополняется и подтверждается математическим анализом соотношений анализируемых параметров пиков и хроматографического профиля смеси 1:1 (об/об) продуктов расщепления испытуемого образца и образца сравнения. Идентичность анализируемого образца подтверждается, если все пики продуктов расщепления анализируемого белка и стандартного образца имеют аналогичные времена удерживания и соотношения оцениваемых параметров пиков.

Если пики, которые изначально характеризовались значительно различающимися временами удерживания, затем в смеси 1:1 были охарактеризованы как изначально выявленное различие является показателем нестабильности системы. Однако если отдельный пик наблюдается

в смеси 1:1, это является доказательством наличия различных пептидов в каждом из пиков. Если пик в смеси 1:1 существенно шире, чем соответствующий пик в анализируемом белке и стандартном образце, это может означать наличие отличных пептидов. Было предложено использование компьютерной программы распознавания для анализа данных пептидного картирования, однако аспекты валидации компьютерной программы исключают ее использование в качестве справочного теста в ближайшем будущем. Использовались также иные автоматизированные подходы с использованием математических формул, моделей и систем распознавания. Одним из таких подходов, например, является автоматическое определение соединений методом ИК-спектроскопии и применение диодно-матричного УФ-спектрального анализа для идентификации пептидов. Данные методы имеют ограничения, обусловленные недостаточным разрешением, одновременным элюированием фрагментов, различиями в абсолютных значениях параметров пиков между продуктами расщепления анализируемого и стандартных образцов.

Можно произвести множественное сравнение времен удерживания и площадей или высоты пиков для выбранной группы соответствующих пиков, которые правильно идентифицируются на пептидной карте. Площади пиков могут быть рассчитаны с использованием одного пика, демонстрирующего относительно небольшую вариабельность в качестве внутреннего стандарта, с учетом того, что интегрирование площади пика является чувствительным к базовой вариабельности и может служить причиной ошибки анализа. Как альтернативный вариант для испытуемого образца может быть рассчитан процент высоты пика каждого пептида относительно суммы высоты всех пиков. Затем полученный процент сравнивается со значением аналогичного параметра соответствующего пика стандартного образца. Возможность автогидролиза трипсина контролируется при помощи создания пептидной карты-плацебо, получаемой при обработке трипсином раствора без определяемого белка.

Минимальным требованием для оценки качества пептидного картирования является принятая процедура тестирования, которая включает пригодность системы в качестве контроля. В целом на начальном этапе регуляторного процесса качественный анализ пептидной карты анализируемого белка является достаточным. с усовершенствованием процесса регуляторного одобрения белков дополнительные испытания по оценке качества могут включать частичную валидацию аналитической процедуры для обеспечения гарантии того, что метод будет произведен в соответствии с запланированным при разработке пептидной карты определяемого белка.

## АНАЛИЗ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПЕПТИДОВ

В данном разделе приводится руководство по использованию метода составления пептидных карт при разработке частных фармакопейных статей и нормативных документов по контролю качества (НД) при регистрации лекарственных средств.

Использование метода составления пептидных карт в качестве метода качественного определения не требует подробной характеристики индивидуальных пептидных пиков. Однако валидация метода составления пептидных карт при разработке частных фармакопейных статей и НД требует исчерпывающей характеристики каждого из индивидуальных пиков пептидной карты. Для характеристики индивидуальных пиков могут быть использованы как метод *N*-концевого секвенирования с последующим анализом аминокислот, так и метод с использованием масс-спектропии.

В случаях, когда для составления характеристики используется метод *N*-концевого секвенирования с последующим анализом аминокислот, аналитическое разделение масштабируют для целей препаративного разделения. Необходимо убедиться на основании эмпирических данных, что ухудшения разрешения между пиками вследствие проведения масштабирования не происходит. Элюаты, соответствующие специфическим пептидным пикам, собирают, концентрируют в вакууме и, при необходимости, повторно хроматографируют. Аминокислотный анализ фрагментов может быть ограничен размером пептидов. В случае если *N*-концевая аминокислота заблокирована, может потребоваться ее высвобождение до секвенирования. с целью получения характеристики может также использоваться *C*-концевое секвенирование белков в комбинации с карбоксипептидазой и методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с времяпролетным масс-анализатором (*MALDI-TOF*).

Использование масс-спектропии для характеристики пептидных фрагментов производится либо путем непосредственного введения выделенных пептидов, либо с использованием *on-line* системы ВЭЖХ с масс-спектрометром для структурного анализа. В целом он включает электро-распыление и *MALDI-TOF* масс-спектрометрию, а также бомбардировку быстрыми атомами. Тандемная масс-спектропия также используется для определения последовательности модифицированных белков и для определения типа произошедшей аминокислотной модификации. Определение расположения дисульфидных связей в различных сульфидрил-содержащих пептидах может быть произведено методом сравнения масс-спектров продукта расщепления до и после восстановления. Если некоторые части первичной структуры не могут быть достаточно четко отражены пептидной картой, может потребоваться составление вторичной пептидной карты. Целью

валидированного метода характеристики протеина методом пептидного картирования является определение как минимум 95 % теоретического состава структуры белка.

## 2.2.56. АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТ

Анализ аминокислот — это комплекс методов, используемых для определения аминокислотного состава или количественного содержания аминокислот в белках, пептидах и лекарственных средствах. Белки и пептиды являются макромолекулами, состоящими из ковалентно связанных остатков аминокислот, которые образуют линейные полимеры. Последовательность аминокислот в белках или пептидах определяет свойства молекулы. Белки представляют собой крупные молекулы, которые обычно существуют в виде трехмерных структур со специфической конформацией, в то время как пептиды имеют меньший размер и могут состоять только из нескольких аминокислот. Анализ аминокислот может быть использован для количественного определения белков и пептидов, определения подлинности белков или пептидов на основе их аминокислотного состава, структурного анализа белков и пептидов, для оценки стратегий расщепления для пептидных остатков и для обнаружения атипичных аминокислот, которые могут присутствовать в белках или пептидах. Перед анализом аминокислот необходимо гидролизовать белки/пептиды до получения отдельных аминокислотных составляющих. После гидролиза белков/пептидов процесс анализа аминокислот может быть таким же, как и для свободных аминокислот в других лекарственных средствах. Аминокислотные составляющие испытуемого образца обычно подвергаются химической модификации (или дериватизации) для анализа.

### ОБОРУДОВАНИЕ

Методы, используемые для анализа аминокислот, обычно основаны на хроматографическом разделении аминокислот, присутствующих в испытуемом образце. Современные методики анализа основаны на использовании автоматизированных хроматографических приборов для решения аналитических задач. В качестве прибора для анализа аминокислот обычно используют жидкостный хроматограф низкого или высокого давления, способный создавать градиентное элюирование подвижной фазой, что обеспечивает разделение анализируемых аминокислот на хроматографической колонке. Если анализ образца не осуществляется с использованием предколоночной дериватизации, прибор должен иметь устройство для постколоночной дериватизации. В качестве детектора обычно используется спектрофотометрический детектор в ультрафиолетовой/видимой области или флу-



оресцентный детектор в зависимости от используемого метода дериватизации. Регистрирующее устройство (например, интегратор) используется для преобразования аналогового сигнала из детектора и для проведения количественных вычислений. Предпочтительно, чтобы прибор использовался исключительно для анализа аминокислот.

#### ОСНОВНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При выполнении анализа аминокислот аналитик всегда должен учитывать возможность фоновое загрязнение. Необходима высокая степень чистоты реактивов (например, низкая чистота кислоты хлористоводородной может способствовать загрязнению глицина). Аналитические реактивы должны меняться регулярно каждые несколько недель, при этом должны использоваться только растворители класса «для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)». Возможное загрязнение микроорганизмами и посторонними частицами, которые могут присутствовать в растворителях, устраняется путем фильтрования этих растворителей перед применением, хранением растворителей в закрытых емкостях и проведением анализа с защитой от прямого солнечного света.

Качество анализа аминокислот определяется лабораторной практикой. Приборы размещают в местах наименьшего передвижения персонала. Лабораторию содержат в чистоте. Очищают и калибруют пипетки согласно графику. Наконечники пипеток хранят в закрытой коробке; аналитикам не позволяется трогать их руками. Аналитик должен использовать неприпудренные латексные или аналогичные перчатки. Ограничивают число открытий и закрытий виалы с испытуемым образцом, так как пыль может приводить к завышению результатов по содержанию глицина, серина и аланина.

Для получения удовлетворительных результатов анализа аминокислот прибор необходимо обслуживать надлежащим образом. Если прибор используется по стандартной программе, он должен ежедневно проверяться на отсутствие течи, на стабильную работу детектора и ламп и на способность колонки поддерживать необходимую степень разделения индивидуальных аминокислот. Согласно графику проводят очистку или замену всех фильтров прибора и другое техническое обслуживание.

#### СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Необходимые стандартные образцы аминокислот для проведения анализа аминокислот коммерчески доступны и обычно представляют собой водный раствор смеси аминокислот. При определении аминокислотного состава наряду с испытуемым образцом анализируются стандартные образцы белков или пеп-

тидов, которые используются в качестве контроля для подтверждения полноты всего процесса. Для этой цели в качестве стандартного образца белка используют высокоочищенный бычий сывороточный альбумин.

#### ГРАДУИРОВКА ОБОРУДОВАНИЯ

Градуировка оборудования для анализа аминокислот обычно включает анализ стандартного образца аминокислот, который состоит из смеси аминокислот, при разных концентрациях для определения величины отклика и рабочего диапазона концентраций для каждой аминокислоты. Концентрация каждой аминокислоты в стандартном образце известна. В процессе градуировки при выполнении анализа аминокислот стандартный образец разводят до различных концентраций анализируемого вещества в пределах ожидаемой области линейности согласно используемой аналитической методике. Затем анализируют растворы с различными концентрациями анализируемого вещества. По оси ординат наносят площади пиков каждой аминокислоты, а по оси абсцисс — соответствующие известные концентрации каждой аминокислоты с учетом разведений. Эти результаты позволяют определить область концентраций аминокислот, в которой зависимость площади пика данной аминокислоты от ее концентрации является линейной функцией. Важно, чтобы образцы для анализа аминокислот были приготовлены таким образом, чтобы концентрации аминокислот в этих образцах находились в пределах аналитических границ (т.е. в рабочей линейной области) используемой методики с целью получения точных и воспроизводимых результатов.

Для определения коэффициента отклика каждой аминокислоты анализируют от 4 до 6 концентраций стандартного образца. Коэффициент отклика рассчитывается как средняя площадь или высота пика в расчете на наномоль ( $10^{-9}$  моль) аминокислоты, представленной в стандартном образце. Коэффициенты отклика каждой аминокислоты используют для расчета концентрации каждой аминокислоты, представленной в испытуемом образце. Количество вещества (наномоль) анализируемой аминокислоты рассчитывают путем деления площади пика, соответствующего данной аминокислоте, на коэффициент отклика этой аминокислоты. Для рутинного анализа может быть достаточно градуировки по одной точке; при этом градуировка по коэффициентам отклика каждой аминокислоты должна часто обновляться и проверяться для контроля достоверности.

#### ПОВТОРЯЕМОСТЬ

Полный анализ аминокислот требует от аналитической лаборатории контроля повторя-

емости результатов количественного определения. Во время хроматографического разделения аминокислот или их производных на хроматограмме наблюдается множество пиков, относящихся к аминокислотам. Большое количество пиков делает необходимым наличие программного обеспечения, способного неоднократно идентифицировать пики, основываясь на времени удерживания, и интегрировать площади пиков для количественных расчетов. Типичная оценка повторяемости включает приготовление стандартного раствора аминокислот и анализ многократных повторных вводов пробы (например, 6 или более повторных вводов) одного и того же стандартного раствора. Относительное стандартное отклонение (*RSD*) определяют для времени удерживания и интегрированной площади пика каждой аминокислоты. Оценку повторяемости дополняют включением многократных количественных определений, проводимых в течение нескольких дней разными аналитиками. Многократные количественные определения включают приготовление стандартных разведений из исходных материалов для определения различий результатов, возникающих из-за манипуляций с образцом. При оценке повторяемости часто проводят анализ аминокислотного состава стандартного образца белка (например, бычий сывороточный альбумин). На основе оценки относительных стандартных отклонений (*RSD*) лаборатория рассчитывает аналитические пределы для подтверждения того, что анализы в данной лаборатории проведены надлежащим образом. Для гарантирования наилучших результатов желательно установить наименьшие практические пределы отклонений. Факторы, на которые следует обратить внимание для уменьшения отклонений в результатах анализа аминокислот, включают приготовление образца, высокие фоновые спектральные помехи из-за качества реактивов и/или из-за лабораторных манипуляций, работу и обслуживание приборов, анализ и интерпретацию данных, профессиональные качества аналитика и его состояние. Все параметры, о которых идет речь, должны всесторонне исследоваться в рамках проведения валидации.

#### ПРИГОТОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦА

Точные результаты анализа аминокислот требуют использования очищенных образцов белков и пептидов. Компоненты буфера (например, соли, мочевины, детергенты) могут влиять на анализ аминокислот и должны удаляться из образца перед анализом. Методики, которые используют постколоночную дериватизацию аминокислот, обычно зависят от влияния компонентов буфера в меньшей степени, чем методики с предколоночной дериватизацией. Для уменьшения потенциально возможного фонового загрязнения, улучшения открываемости анализируемого вещества и уменьше-

ния трудоемкости число операций с образцом желательно ограничить. Общие технические приемы, которые используются для удаления компонентов буфера из образцов белка, включают следующие методы: (1) введение образца белка в обращенно-фазовую систему ВЭЖХ, удаление белка с помощью летучего растворителя, содержащего достаточное количество органического компонента, и высушивание образца в вакуумной центрифуге; (2) диализ с летучим буферным раствором или водой; (3) ультрафильтрационное центрифугирование для замены буфера летучим буферным раствором или водой; (4) осаждение белка из буферного раствора с использованием органического растворителя (например, ацетона); (5) гелефильтрация.

#### ВНУТРЕННИЕ СТАНДАРТЫ

В ходе аминокислотного анализа рекомендуется использовать внутренний стандарт для контроля физических и химических потерь и колебаний результатов. Перед гидролизом к раствору белка может быть прибавлено точно известное количество внутреннего стандарта. Открываемость внутреннего стандарта указывает на общую открываемость аминокислот белкового раствора. Однако свободные аминокислоты ведут себя иначе, чем аминокислоты белка во время гидролиза, скорость высвобождения которых всегда разная. Поэтому использование внутреннего стандарта для введения поправки на потери в ходе гидролиза может давать ненадежные результаты, что необходимо учитывать при их интерпретации. Внутренние стандарты также могут быть добавлены к смеси аминокислот после гидролиза для введения поправки на различия во введениях пробы образца, на изменяющуюся стабильность реактивов и на отклонения скорости подвижной фазы. В идеальном случае в качестве внутреннего стандарта используют коммерчески доступную аминокислоту, которая отличается от природных аминокислот. Кроме того, внутренний стандарт должен быть стабильным в ходе гидролиза, его коэффициент отклика должен иметь линейную зависимость от концентрации и выходить из хроматографической колонки со свойственным только этому стандарту временем удерживания без перекрытия пиков других аминокислот. Наиболее часто используемые стандартные образцы аминокислот включают норлейцин, нитротирозин и  $\alpha$ -аминомасляную кислоту.

#### ГИДРОЛИЗ БЕЛКОВ

Для анализа аминокислот белков и пептидов необходимо проводить гидролиз. Лабораторная посуда, используемая для проведения гидролиза, должна быть очень чистой. Опуdivающий порошок перчаток, а также отпечатки пальцев на посуде, в которой проводит-

ся гидролиз, могут привести к загрязнению. Для очистки стеклянных пробирок для проведения гидролиза используют кипячение в течение 1 ч в 1 М растворе кислоты хлористоводородной или замачивание в концентрированной азотной кислоте или в смеси из равных объемов концентрированных хлористоводородной и азотной кислот. Чистые пробирки, используемые для гидролиза, промывают водой высокоочищенной, затем ополаскивают метанолом для хроматографии, высушивают в течение ночи в сушильном шкафу и хранят в закрытом состоянии вплоть до использования. Для удаления загрязнения из пробирок, которые используются для гидролиза, также можно использовать прокаливание чистой стеклянной посуды при температуре 500°C в течение 4 ч. Допускается использование соответствующих одноразовых лабораторных принадлежностей.

Кислотный гидролиз является наиболее часто используемым методом для расщепления белка в образце перед анализом аминокислот. Метод кислотного гидролиза может повлиять на отклонение результатов анализа из-за полного или частичного разрушения некоторых аминокислот: триптофан разрушается, серин и треонин частично разрушаются, метионин может подвергаться окислению, а цистеин обычно определяется как цистин (но открываемость цистина обычно низкая вследствие частичного разрушения или восстановления до цистеина). Применение соответствующего вакуума (менее 200 мкм ртутного столба, или 26,7 Па) или введение инертного газа (аргона) в пространство реакционного сосуда может уменьшить степень окислительной деструкции. Пептидные связи изолейцин-изолейцин, валин-валин, изолейцин-валин и валин-изолейцин расщепляются частично; аспарагин и глутамин дезамидируются с образованием соответственно аспарагиновой и глутаминовой кислот. Потеря триптофана, аспарагина и глутамина в ходе кислотного гидролиза ограничивает количественное определение до 17 аминокислот. Некоторые из описанных ниже методов кислотного гидролиза используются для решения этих задач. Некоторые методы гидролиза (например, методы 4—11) могут приводить к превращениям в другие аминокислоты. Поэтому преимущества использования конкретной методики оцениваются относительно задач, решаемых с ее помощью, и всесторонне изучаются перед выбором методики, отличающейся от обычного кислотного гидролиза.

Для определения исходной концентрации аминокислот, которые частично разрушаются или медленно отщепляются, часто используют исследование гидролиза во времени (анализ аминокислот при кислотном гидролизе в течение 24 ч, 48 ч и 72 ч). Путем построения графика зависимости найденной концентрации частично разрушающихся (лабильных) аминокис-

лот (например, серина и треонина) от времени гидролиза и экстраполяции полученной кривой к началу координат определяют исходную концентрацию этих аминокислот. Концентрацию остатков аминокислот, которые медленно отщепляются (например, изолейцин и валин), принимают равной высоте плато на полученном графике зависимости концентрации остатков от времени гидролиза. Если гидролиз будет протекать слишком долго, концентрация аминокислот в образце начнет уменьшаться, что укажет на их разрушение при данных условиях гидролиза.

Приемлемая альтернатива исследованию гидролиза во времени — подвергнуть стандарт аминокислот с известными концентрациями таким же условиям гидролиза, как и в случае с испытуемым образцом. Однако аминокислоты в свободном состоянии могут не в полной мере отражать превращения, происходящие в ходе гидролиза: степень разрушения лабильных аминокислот, находящихся в составе пептидов или белков, и, в особенности, степень расщепления медленно расщепляемых связей (например, связи изолейцин-валин). Эта методика позволяет аналитику учесть лишь некоторую часть разрушающихся аминокислот. Возможно применение кислотного гидролиза с использованием микроволнового излучения, который отличается быстротой, но требует специального оборудования, а также специальных мер предосторожности. Оптимальные условия гидролиза с использованием микроволнового излучения должны быть установлены для каждого отдельного белкового/протеинового образца. Микроволновый гидролиз обычно протекает в течение нескольких минут, но отклонение даже в одну минуту может привести к неудовлетворительным результатам (например, неполный гидролиз или разрушение лабильных аминокислот). Полный протеолиз с применением смеси протеаз может быть слишком сложным, он требует надлежащего контроля и обычно более подходит для пептидов, чем для белков.

Для определения оптимальных условий в ходе первоначального анализа белка неизвестного состава проводятся эксперименты с различными временами гидролиза и при разных температурных режимах.

#### МЕТОД 1

Для гидролиза используется кислота хлористоводородная, содержащая фенол, — это наиболее общая процедура, используемая для гидролиза белка/пептида при анализе аминокислот. Добавление фенола предупреждает реакцию галогенирования тирозина.

**Гидролизный раствор.** 6 М кислота хлористоводородная, содержащая от 0,1 % до 1,0 % фенола.

#### Методика.

**Жидкофазный гидролиз.** Образец белка или пептида помещают в гидролизную ампулу

и высушивают (образец высушивают для того, чтобы вода в образце не разводила кислоту, используемую для гидролиза). Прибавляют гидролизный раствор из расчета 200 мкл на 500 мкг лиофилизированного белка. Образец в ампуле замораживают в бане с сухим льдом и ацетоном и запаивают в вакууме при помощи пламени. Образцы обычно гидролизуют при температуре 110°C в течение 24 ч в вакууме или в атмосфере инертного газа для предотвращения окисления. Если есть подозрения, что испытуемый белок полностью не гидролизует, рассматривают возможность проведения гидролиза в течение более длительного времени (например, 48 ч и 72 ч).

**Парофазный гидролиз.** Это один из наиболее общих методов кислотного гидролиза. Он предпочтителен для микроанализа, когда доступны лишь небольшие количества образца. При использовании парофазного гидролиза контаминация образца кислотными реактивами минимальна. Контейнеры с сухими образцами помещают в сосуд, содержащий подходящее количество гидролизного раствора. Гидролизный раствор не должен контактировать с испытуемым образцом. В свободном пространстве сосуда используют атмосферу инертного газа или вакуум (менее 200 мкм ртутного столба, или 26,7 Па) и для проведения гидролиза нагревают при температуре около 110°C в течение 24 ч. Пары кислоты гидролизуют сухой образец. Возможность конденсации кислоты в контейнере с образцом должна быть сведена к минимуму. После гидролиза испытуемый образец высушивают в вакууме до удаления остатков кислоты.

#### МЕТОД 2

Использование меркаптоэтансульфоновой кислоты в качестве восстанавливающей кислоты уменьшает окисление триптофана в процессе гидролиза.

**Гидролизный раствор.** 2,5 М раствор меркаптоэтансульфоновой кислоты.

**Парофазный гидролиз.** От 1 мкг до 100 мкг испытуемого белка/пептида высушивают в гидролизной ампуле. Гидролизную ампулу помещают в большую ампулу, содержащую около 200 мкл гидролизного раствора. Герметично запаивают большую ампулу в вакууме (около 50 мкм ртутного столба, или 6,7 Па). Нагревают гидролизную ампулу до температуры от 170°C до 185°C в течение 12,5 мин. После гидролиза гидролизную ампулу высушивают в вакууме в течение 15 мин до удаления остатков кислоты.

#### МЕТОД 3

Использование тиогликолевой кислоты (ТГК) в качестве восстанавливающей кислоты предотвращает окисление триптофана при гидролизе.

**Гидролизный раствор.** 7 М раствор кислоты хлористоводородной, содержащий 1 %

фенола, 10 % кислоты трифторуксусной и 20 % кислоты тиогликолевой.

**Парофазный гидролиз.** От 10 мкг до 50 мкг испытуемого белка/пептида высушивают в гидролизной ампуле. Гидролизную ампулу помещают в большую ампулу, содержащую около 200 мкл гидролизного раствора. Герметично запаивают большую ампулу в вакууме (около 50 мкм ртутного столба, или 6,7 Па). Нагревают гидролизную ампулу до температуры 166°C в течение 15—30 мин. После гидролиза гидролизную ампулу высушивают в вакууме в течение 5 мин до удаления остатков кислоты. Окрываемость триптофана в этом методе зависит от количества испытуемого образца.

#### МЕТОД 4

Перед гидролизом белка проводят окисление цистеина/цистина и метионина кислотой надмуравьиной.

**Окисляющий раствор.** Смешивают 1 объем раствора пероксида водорода (30 %) и 9 объемов кислоты муравьиной безводной и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную кислоту надмуравьиную используют свежеприготовленной.

**Методика.** Образец белка/пептида растворяют в 20 мкл кислоты муравьиной безводной, нагревают при температуре 50°C в течение 5 мин и прибавляют 100 мкл окисляющего раствора. Процесс окисления проводят в течение 10—30 мин. В этой реакции цистеин превращается в цистеиновую кислоту, а метионин — в метионин-сульфон. Избыток реактива удаляют из образца при помощи вакуумного центрифугирования. Окисленный белок может быть затем гидролизован по методу 1 или методу 2. При наличии галогенидов эта методика может приводить к модификации остатков тирозина.

#### МЕТОД 5

Окисление цистеина/цистина происходит во время жидкофазного гидролиза с натрия азидом.

**Гидролизный раствор.** К 6 М раствору кислоты хлористоводородной, содержащей 0,2 % фенола, прибавляют натрия азид до получения конечной концентрации 2 г/л. Прибавление фенола предотвращает галогенирование тирозина.

**Жидкофазный гидролиз.** Гидролиз белка/пептида проводят при температуре около 110°C в течение 24 ч. Во время гидролиза присутствующий в образце цистеин/цистин превращается в кислоту цистеиновую под воздействием натрия азиды, содержащегося в гидролизном растворе. Эта методика приводит к лучшей открываемости тирозина, чем метод 4, но она не подходит для количественного определения метионина. Метионин превращается в смесь из метионина и двух продуктов его окисления — метионинсульфоксида и метионин-сульфона.

**МЕТОД 6**

Окисление цистеина/цистина происходит под воздействием диметилсульфоксида (ДМСО).

**Гидролизный раствор.** К раствору 6 М кислоты хлористоводородной, содержащей от 0,1 % до 1,0 % фенола, прибавляют ДМСО до получения раствора с конечной концентрацией 2 % (об/об).

**Парофазный гидролиз.** Гидролиз белка/пептида проводят при температуре около 110°C в течение 24 ч. Во время гидролиза присутствующий в образце цистеин/цистин превращается в кислоту цистеиновую под воздействием ДМСО, содержащегося в гидролизном растворе. С целью ограничения разброса данных и компенсации частичного разрушения рекомендуется оценивать открываемость цистеиновой кислоты при окислительном гидролизе стандартного образца белка, содержащего 1—8 остатков цистеина. Коэффициент отклика гидролизата белка/пептида обычно на 30 % ниже, чем для негидролизованного стандартного образца цистеиновой кислоты. Так как гистидин, метионин, тирозин и триптофан также модифицируются, полный анализ состава при использовании этой методики невозможен.

**МЕТОД 7**

Восстановление и алкилирование цистеина/цистина происходит при пиридилэтилировании в паровой фазе.

**Восстанавливающий раствор.** 83,3 мкл пиридина, 16,7 мкл 4-винилпиридина, 16,7 мкл трибутилфосфина и 83,3 мкл воды помещают в подходящий контейнер и перемешивают.

**Методика.** Гидролизную ампулу с образцом белка/пептида (от 1 мкг до 100 мкг) помещают в большую ампулу. Переносят восстанавливающий раствор в большую ампулу, герметично запаивают в вакууме (около 50 мкм ртутного столба, или 6,7 Па) и нагревают при температуре около 100°C в течение 5 мин. Затем внутреннюю гидролизную ампулу помещают в вакуумный эксикатор и высушивают в течение 15 мин для удаления остатков реактивов. Пиридилэтилированный образец затем гидролизуют согласно описанной ранее методике. Для оценки открываемости пиридилэтилцистеина параллельно проводят реакцию пиридилэтилирования стандартного образца белка, содержащего 1—8 остатков цистеина. Длительное время инкубации при реакции пиридилэтилирования может быть причиной модификации конечных  $\alpha$ -аминогрупп и  $\varepsilon$ -аминогрупп лизина в белке.

**МЕТОД 8**

Восстановление и алкилирование цистеина/цистина происходит при пиридилэтилировании в жидкой фазе.

**Исходные растворы.** Готовят и фильтруют 3 раствора: 1 М раствор трис-гидрохлорида с pH 8,5, содержащий 0,004 М динария эдетата

(исходный раствор А); 8 М раствор гуанидина гидрохлорида (исходный раствор В); и 10 % раствор 2-меркаптоэтанола (исходный раствор С).

**Восстанавливающий раствор.** Для получения буферного раствора 6 М раствора гуанидина гидрохлорида в 0,25 М растворе трис-гидрохлорида смешивают 1 объем исходного раствора А и 3 объема исходного раствора В.

**Методика.** Около 10 мкг испытуемого образца растворяют в 50 мкл восстанавливающего раствора и прибавляют около 2,5 мкл исходного раствора С. Выдерживают при комнатной температуре в защищенном от света месте в атмосфере азота или аргона в течение 2 ч. Для проведения реакции пиридинэтилирования к раствору белка прибавляют около 2 мкл 4-винилпиридина и выдерживают дополнительно 2 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Обессоливают белок/пептид методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, собирая белковую/пептидную фракцию. Перед кислотным гидролизом собранный образец может быть высушен при помощи вакуумного центрифугирования.

**МЕТОД 9**

Восстановление и алкилирование цистеина/цистина происходит при карбоксиметилировании в жидкой фазе.

**Исходные растворы.** Готовят как указано в Методе 8.

**Карбоксиметилирующий раствор.** Готовят раствор 100 г/л йодацетамида в 96 % спирте.

**Буферный раствор.** Используют восстанавливающий раствор, приготовленный как указано в Методе 8.

**Методика.** Испытуемый образец растворяют в 50 мкл буферного раствора и прибавляют около 2,5 мкл исходного раствора С. Выдерживают при комнатной температуре в защищенном от света месте в атмосфере азота или аргона в течение 2 ч. Прибавляют карбоксиметилирующий раствор в 1,5-кратном количестве от общего теоретического содержания тиолов, и выдерживают дополнительно в течение 30 мин при комнатной температуре в защищенном от света месте. Если содержание тиолов в белке неизвестно, прибавляют 5 мкл 0,1 М раствора йодацетамида на каждые 20 наномоль испытуемого образца белка. Для прекращения реакции прибавляют избыток 2-меркаптоэтанола. Обессоливают белок/пептид методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, собирая белковую/пептидную фракцию. Перед кислотным гидролизом собранный образец может быть высушен при помощи вакуумного центрифугирования. В процессе кислотного гидролиза полученный S-карбоксиамидометилцистеин будет превращаться в S-карбоксиметилцистеин.

**МЕТОД 10**

Цистеин/цистин, прореагировавший с дитиогликолевой кислотой или дитиодипропионо-

вой кислотой, образует смешанный дисульфид. Выбор дитиогликолевой кислоты или дитиодипропионовой кислоты зависит от требуемого разделения при анализе аминокислот.

**Восстанавливающий раствор.** Раствор 10 г/л дитиогликолевой кислоты (или дитиодипропионовой кислоты) в 0,2 М растворе натрия гидроксида.

**Методика.** Около 20 мкг испытуемого образца помещают в гидролизную ампулу и прибавляют 5 мкл восстанавливающего раствора. Прибавляют 10 мкл изопропилового спирта и удаляют всю жидкость из образца при помощи вакуумного центрифугирования. Образец гидролизуют, используя метод 1. Преимущество данного метода заключается в том, что другие остатки аминокислот не участвуют в побочных реакциях, а образец не нуждается в обессоливании перед гидролизом.

#### МЕТОД 11

Аспарагин и глутамин в процессе кислотного гидролиза превращаются в аспарагиновую кислоту и глутаминовую кислоту соответственно. Остатки аспарагина и аспарагиновой кислоты обозначают как *Asx*, а остатки глутамина и глутаминовой кислоты обозначают как *Glx*. Белки/пептиды могут реагировать с бис(1,1-трифторацетокси)йодбензолом (*BTI*), превращая при гидролизе остатки аспарагина и глутамина в остатки диаминопропионовой кислоты и диаминамасляной кислоты соответственно. Эти превращения позволяют определять в белке/пептиде содержание аспарагина и глутамина в присутствии остатков аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты.

**Восстанавливающие растворы.** Готовят и фильтруют 3 раствора: 0,01 М раствор трифторуксусной кислоты (раствор А); 5 М раствор гуанидина гидрохлорида, содержащий 0,01 М трифторуксусной кислоты (раствор В); свежеприготовленный раствор диметилформамида, содержащий 36 мг/мл *BTI* (раствор С).

**Методика.** Около 200 мкг испытуемого образца помещают в чистую гидролизную ампулу и прибавляют 2 мл раствора А или раствора В и 2 мл раствора С. Герметично запаивают гидролизную ампулу в вакууме. Испытуемый образец нагревают при температуре 60°C в течение 4 ч в защищенном от света месте. Затем образец диализируют водой для удаления избытка реактивов. Диализированный образец трижды экстрагируют равными объемами бутилацетата и лиофилизируют. Белок может быть затем гидролизован согласно описанной ранее методике. Остатки  $\alpha,\beta$ -диаминопропионовой кислоты и  $\alpha,\gamma$ -диаминамасляной кислоты обычно не отделяются от остатков лизина ионообменной хроматографией, используемой при анализе аминокислот. Таким образом, при использовании ионного обмена в качестве метода разделения при анализе аминокислот содержание аспара-

гина и глутамина представляет собой разницу между количественным содержанием аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты, полученным при кислотном гидролизе без дериватизации и полученным при кислотном гидролизе с *BTI*-дериватизацией. Количественное содержание треонина, метионина, цистеина, тирозина и гистидина может быть изменено при *BTI*-дериватизации; при необходимости определения этих аминокислотных остатков белка/пептида следует проводить гидролиз без *BTI*-дериватизации.

#### МЕТОДОЛОГИЯ АНАЛИЗА

##### АМИНОКИСЛОТ: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Существует множество способов анализа аминокислот. Выбор конкретного способа часто определяется требуемой чувствительностью количественного определения. В целом около половины применяемых способов анализа аминокислот основаны на разделении свободных аминокислот посредством ионообменной хроматографии с последующей постколоночной дериватизацией (например, с нингидрином или *о*-фталевым альдегидом). Метод постколоночной дериватизации может быть использован для образцов, содержащих небольшое количество буферных компонентов (таких как соли и мочевины) и обычно требует от 5 мкг до 10 мкг испытуемого образца белка для проведения одного анализа. Остальные способы анализа аминокислот обычно включают предколоночную дериватизацию свободных аминокислот (например, с фенилизотиоцианатом; с 6-аминохинолил-*N*-гидроксисукцинимидилкарбаматом или *о*-фталевым альдегидом; с (диметиламино)-азобензолсульфонилхлоридом; с 9-фторенилметилхлорформатом; с 7-фтор-4-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом) с последующим обращенно-фазовым ВЭЖХ анализом. Метод предколоночной дериватизации отличается высокой чувствительностью (обычно требуется от 0,5 мкг до 1,0 мкг испытуемого образца белка для проведения одного анализа), однако на него могут оказывать влияние компоненты солевого буфера, содержащиеся в испытуемом образце. В результате предколоночной дериватизации могут образовываться множественные производные одной аминокислоты, что приводит к усложнению интерпретации результатов.

Для количественного анализа аминокислот могут быть использованы приведенные ниже методы. Приборы и реактивы для проведения этих испытаний коммерчески доступны. Кроме того, многие из этих методов имеют модификации с различным приготовлением реактивов, проведением химических реакций, различными хроматографическими системами и так далее. Специфические параметры могут отличаться в зависимости от конкретно-

го оборудования и методики выполнения анализа. Многие лаборатории используют более одной методики анализа аминокислот, так как каждая из них имеет свои преимущества. В каждой из этих методик аналоговый сигнал обнаруживается с помощью детектора, а площади пиков используются для количественного определения.

#### **МЕТОД 1. ПОСТКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С НИНГИДРИНОМ**

Ионообменная хроматография с постколоночной дериватизацией с нингидрином является одним из наиболее распространенных методов, предназначенных для количественного анализа аминокислот. Как правило, для анализа большинства сложных физиологических образцов пригодной является катионообменная система на основе ионов лития, а катионообменная система на основе ионов натрия используется для более простых смесей аминокислот, полученных при гидролизе белков (обычно 17 аминокислот). Разделение аминокислот на ионообменной колонке достигается подбором pH и ионной силы. Для улучшения разделения часто используют температурный градиент.

При взаимодействии аминокислоты с нингидрином образуется продукт с характерным фиолетовым или желтым цветом. Аминокислоты, за исключением иминокислот, образуют продукт фиолетового цвета, имеющий максимум поглощения при 570 нм. Иминокислоты, такие как пролин, образуют продукт желтого цвета, имеющий максимум поглощения при 440 нм.

Продукты постколоночной реакции между нингидрином и элюируемыми из колонки аминокислотами детектируются при длинах волн 440 нм и 570 нм, а полученная хроматограмма используется для определения аминокислотного состава.

Предел обнаружения для большинства производных аминокислот обычно составляет 10 пикомоль, а для производных пролина — 50 пикомоль. Линейность отклика наблюдается в области 20—500 пикомоль с коэффициентом корреляции более 0,999. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется перед гидролизом использовать образцы массой более 1 мкг.

#### **МЕТОД 2. ПОСТКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С О-ФТАЛЕВЫМ АЛЬДЕГИДОМ**

о-Фталевый альдегид (ОФА) реагирует с первичными аминами в присутствии тиольных соединений, образуя производные изоиндола с сильной флуоресценцией. Эта реакция используется для постколоночной дериватизации при анализе аминокислот методом ионообменной хроматографии. Условия разделения такие же, как указано в методе 1.

Для образования флуоресцирующих производных с ОФА вторичные амины (иминокислоты, такие как пролин) предварительно окисляют натрием гипохлоритом или хлорамином Т. В методике используются сильнокислотные катионообменные колонки для разделения свободных аминокислот с последующим постколоночным окислением натрием гипохлоритом или хлорамином Т и постколоночной дериватизацией с использованием ОФА и тиольных соединений, таких как *N*-ацетил-L-цистеин или 2-меркаптоэтанол. Длительное воздействие натрия гипохлорита или хлорамина Т не оказывает заметного влияния на дериватизацию первичных аминокислот.

Разделение аминокислот на ионообменной колонке достигается подбором pH и ионной силы. После постколоночной дериватизации элюируемых аминокислот с ОФА продукты реакции проходят через флуориметрический детектор. Интенсивность флуоресценции ОФА-производных аминокислот измеряется при длине волны возбуждающего света 348 нм и длине волны излучаемого света 450 нм.

Предел обнаружения для большинства ОФА-производных аминокислот обычно составляет несколько десятков пикомоль. Линейность отклика наблюдается в области от нескольких пикомоль до нескольких десятков наномоль. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется перед гидролизом использовать образцы массой более 500 нг.

#### **МЕТОД 3. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С ФЕНИЛИЗОТИОЦИАНАТОМ**

Фенилизотиоцианат (ФИТЦ) реагирует с аминокислотами с образованием фенилтиокарбамильных производных (ФТК-производных), которые могут быть обнаружены с высокой чувствительностью при длине волны 254 нм. Предколоночная дериватизация аминокислот с ФИТЦ проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием.

После удаления реактива под вакуумом сухие замороженные производные аминокислот могут храниться без заметной деградации в течение нескольких недель. Раствор пробы для введения может храниться в холодном месте в течение 3 дней без заметных изменений хроматографического отклика.

Разделение ФТК-производных аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонках, заполненных октадецилсилилсиликагелем (C<sub>18</sub>) достигается путем подбора концентрации ацетонитрила и ионной силы буферного раствора. Элюируемые из колонки ФТК-производные аминокислот определяются при длине волны 254 нм.

Предел обнаружения для большинства ФТК-производных аминокислот обычно составляет 1

пикомоль. Линейность отклика наблюдается в области 20—500 пикомоль с коэффициентом корреляции более 0,999. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется перед гидролизом использовать образцы массой более 500 нг.

**МЕТОД 4. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ  
ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С 6-АМИНОХИНОЛИЛ-  
N-ГИДРОКСИСУКЦИНИ-  
МИДИЛКАРБАМАТОМ**

Предколоночная дериватизация аминокислот с 6-аминохинолил-*N*-гидроксисукцинимидилкарбаматом (АХК) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. АХК реагирует с аминокислотами с образованием стабильных флуоресцирующих несимметричных производных мочевины (АХК-аминокислот), которые легко поддаются анализу методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием.

Разделение АХК-производных аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке  $C_{18}$  достигается подбором концентрации ацетонитрила и ионной силы буферного раствора. Селективное флуоресцентное детектирование производных при длине волны возбуждающего света 250 нм и при длине волны излучаемого света 395 нм допускает прямой ввод реакционной смеси без каких-либо существенных поправок на основной флуоресцирующий побочный продукт — 6-аминохинолин. Избыток реактива быстро гидролизуетс $(t_{1/2} < 15 \text{ с})$  с образованием 6-аминохинолина, *N*-гидроксисукцинимид $(а и диоксида углерода, а через 1 мин дальнейшее образование производных не происходит.$

Раствор пробы АХК-аминокислот для введения может храниться при комнатной температуре в течение одной недели без заметных изменений хроматографического отклика. Следовательно, АХК-аминокислоты обладают более чем достаточной стабильностью для проведения круглосуточного автоматического хроматографического анализа.

Предел обнаружения для каждой аминокислоты, кроме цистеина, находится в области от 40 фемтомоль до 320 фемтомоль. Предел обнаружения для цистеина составляет около 800 фемтомоль. Линейность отклика наблюдается в области 2,5—500 микромоль с коэффициентом корреляции более 0,999. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется перед гидролизом использовать образцы массой более 30 нг.

**МЕТОД 5. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ  
ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С О-ФТАЛЕВЫМ  
АЛЬДЕГИДОМ**

Предколоночная дериватизация аминокислот с *о*-фталевым альдегидом (ОФА) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с

флуориметрическим детектированием. Метод не позволяет определять аминокислоты, являющиеся вторичными аминами (например, пролин).

ОФА в присутствии тиольных соединений реагирует с первичной аминогруппой, образуя производные изоиндола с сильной флуоресценцией. В качестве тиольных соединений могут быть использованы 2-меркаптоэтанол и 3-меркаптопропионовая кислота. ОФА не обладает флуоресценцией и, следовательно, не образует мешающих пиков. Кроме того, его растворимость и стабильность в водном растворе, наряду с высокой скоростью реакции, позволяет проводить автоматическую дериватизацию с использованием автодозатора для смешивания испытуемого образца и реагента. Основным недостатком ОФА является отсутствие у него способности реагировать со вторичными аминокислотами (например, пролином). Компенсировать данный недостаток можно сочетанием с методиками, описанными в методах 7 или 8.

Предколоночная дериватизация аминокислот с ОФА используется для пробоподготовки перед обращенно-фазовой ВЭЖХ. Так как ОФА-производные аминокислот неустойчивы, анализ и разделение методом ВЭЖХ проводят немедленно после дериватизации. Хроматограф для жидкостной хроматографии должен быть оборудован флуориметрическим детектором для обнаружения производных аминокислот. Интенсивность флуоресценции ОФА-производных аминокислот измеряют при длине волны возбуждающего света 348 нм и длине волны излучаемого света 450 нм.

Заявленный предел обнаружения при флуориметрическом детектировании не ниже 50 фемтомоль, однако на практике предел обнаружения составляет 1 пикомоль.

**МЕТОД 6. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ  
ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С (ДИМЕТИЛАМИНО)-  
АЗОБЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛХЛОРИДОМ**

Предколоночная дериватизация аминокислот с (диметиламино)азобензолсульфонилхлоридом (ДАБС) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием в видимой области спектра.

ДАБС является хромофорным реактивом и используется для маркировки аминокислот. Аминокислоты, маркированные ДАБС (ДАБС-аминокислоты), обладают высокой стабильностью и проявляют максимум поглощения при 436 нм.

ДАБС-аминокислоты всех встречающихся в природе производных аминокислот могут быть разделены на колонке  $C_{18}$  методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиентного элюирования и подвижной



фазы, состоящей из ацетонитрила и водной буферной смеси. Элюируемые из колонки ДАБС-аминокислоты определяют при длине волны 436 нм.

Метод позволяет проводить с одинаковой чувствительностью анализ как аминокислот, так и иминокислот (таких как пролин). Метод дериватизации с ДАБС позволяет количественно определять остатки триптофана, полученные при гидролизе белка/пептида с сульфоновыми кислотами (такими как кислота меркаптоэтансульфоновая, кислота *л*-толуолсульфоновая или кислота метансульфоновая) как указано в методе 2, описанном в разделе «Гидролиз белков». Другие лабильные остатки аминокислот, такие как аспарагин и глутамин, можно анализировать как и предыдущие после превращения их в кислоту диаминопропионовую и кислоту диаминамасляную соответственно, как указано в методе 11, описанном в разделе «Гидролиз белков».

В качестве внутреннего стандарта для этого метода не может быть использован норлейцин, так как он элюируется в области хроматограммы со скоплением пиков первичных аминокислот. В качестве внутреннего стандарта может быть использован нитротирозин, который элюируется в свободной от пиков области хроматограммы.

Предел обнаружения ДАБС-аминокислот обычно составляет 1 пикомоль. Предел определения ДАБС-аминокислот — 2—5 пикомоль. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется для одного анализа использовать 10—30 нг ДАБС-производных белкового гидролизата.

#### **МЕТОД 7. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С 9-ФТОРЕНИЛМЕТИЛХЛОРФОРМИАТОМ**

Предколоночная дериватизация аминокислот с 9-фторенилметилхлорформиатом (ФМФ) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием.

ФМФ взаимодействует с первичными и вторичными аминокислотами с образованием производных с сильной флуоресценцией. Реакция проходит при мягких условиях в водном растворе в течение 30 с. Полученные производные стабильны, за исключением подверженных деструкции производных гистидина. Избыток флуоресцирующего ФМФ и флуоресцирующие побочные продукты могут быть удалены без потерь ФМФ-аминокислот.

ФМФ-аминокислоты могут быть разделены на колонке  $C_{18}$  методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Разделение проводят с использованием градиентного элюирования с использованием линейно изменяющегося состава подвижной фазы со смеси из 10 объемов ацетонитрила, 40 объемов метанола и 50

объемов ацетатного буфера до смеси из 50 объемов ацетонитрила и 50 объемов ацетатного буфера. В результате такого элюирования 20 производных аминокислот разделяются в течение 20 мин. Элюируемые из колонки производные аминокислот определяют при длине волны возбуждающего света 260 нм и длине волны излучаемого света 313 нм.

Предел обнаружения находится в нижнем фемтомольном диапазоне. Линейность отклика для большинства аминокислот наблюдается в области 0,1—50 пикомоль.

#### **МЕТОД 8. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С 7-ФТОР-4- НИТРОБЕНЗО-2-ОКСА-1,3-ДИАЗОЛОМ**

Предколоночная дериватизация аминокислот с 7-фтор-4-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом (НБД) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием.

НБД взаимодействует с первичными и вторичными аминокислотами с образованием производных с сильной флуоресценцией. Аминокислоты дериватируются с НБД при нагревании до 60°C в течение 5 мин.

Производные НБД-аминокислот могут быть разделены на колонке  $C_{18}$  методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиентного элюирования и подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и водной буферной смеси. В результате такого элюирования 17 производных аминокислот разделяются в течение 35 мин. В качестве внутреннего стандарта может быть использована  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота, которая элюируется в свободной от пиков области хроматограммы. Элюируемые из колонки производные аминокислот определяют при длине волны возбуждающего света 480 нм и длине волны излучаемого света 530 нм.

Чувствительность этого метода почти такая же, как в предколоночной дериватизации с ОФА (метод 5), за исключением пролина, который не реагирует с ОФА (преимущественное отличие метода с НБД). Предел обнаружения для каждой аминокислоты составляет около 10 фемтомоль. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется для одного анализа использовать 10—30 нг ДАБС-производных белкового гидролизата. Анализ проводят с использованием 1,5 мг белкового гидролизата в предколоночной реакционной смеси.

#### **РАСЧЕТ И АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ**

При определении содержания аминокислот в белковом/пептидном гидролизате следует учитывать, что при кислотном гидролизе разрушаются триптофан и цистеин, серин

и треонин разрушаются частично, в то время как связи по остаткам изолейцина и валина расщепляются не полностью. Метионин во время кислотного гидролиза может подвергаться окислению, в результате чего появляются свободные аминокислоты (например, глицин и серин), загрязняющие образец. Использование вакуума (менее 200 мкм ртутного столба, или 26,7 Па) или введение инертного газа (аргон) в пространство реакционного сосуда может уменьшить степень окислительной деструкции. Поэтому количественные результаты, полученные для цистеина, триптофана, треонина, изолейцина, валина, метионина, глицина и серина из белкового/пептидного гидролизата, могут быть непостоянными и служить основанием для дальнейшего исследования и анализа.

**Мольный процент аминокислот** — это количество конкретных аминокислотных остатков на 100 остатков белка. Эта величина может быть полезной при оценке данных, полученных при анализе аминокислот, если молекулярная масса исследуемого белка неизвестна. Информация также может быть использована для подтверждения подлинности белка/пептида или для других целей. Мольный процент каждой аминокислоты в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$\frac{100 \cdot r_U}{r},$$

где:

$r_U$  — отклик пика аминокислоты в испытуемом образце, проинтегрированный в наномоль;

$r$  — сумма откликов пиков всех аминокислот в испытуемом образце, проинтегрированных в наномоль.

Сравнение полученного в испытании мольного процента аминокислот с данными известных белков может помочь установить или подтвердить подлинность испытуемого образца белка.

**Образцы неизвестного белка.** Этот метод расчета может быть использован для оценки концентрации белка в образце неизвестного белка с использованием данных, полученных при анализе аминокислот. Массу каждой высвобождаемой аминокислоты рассчитывают в микрограммах по формуле:

$$\frac{m \cdot M_r}{1000},$$

где:

$m$  — количество аминокислоты, определенное в испытании, в наномоль;

$M_r$  — средняя молекулярная масса данной аминокислоты, скорректированная с учетом массы молекулы воды, удаленной при образовании пептидной связи.

Суммируя массы высвобожденных аминокислот, получают общую массу анализируемого

белка после соответствующей корректировки с учетом частично или полностью разрушенных аминокислот. Если известна молекулярная масса неизвестного белка (например, определенная методом гель-электрофореза в полиакриламидном геле с использованием натрия додецилсульфата или методом масс-спектрометрии), можно установить аминокислотный состав неизвестного белка. Число остатков каждой аминокислоты рассчитывают по формуле:

$$\left( \frac{m}{\frac{1000 \cdot M}{M_r}} \right),$$

где:

$m$  — количество аминокислоты определенное в испытании, в наномоль;

$M$  — общая масса белка, в микрограммах;

$M_r$  — молекулярная масса неизвестного белка.

**Образцы известного белка.** Этот метод расчета может быть использован для установления аминокислотного состава и концентрации белка в образце белка с известной молекулярной массой и аминокислотным составом с использованием данных, полученных при анализе аминокислот. При анализе состава известного белка учитывают, что некоторые аминокислоты высвобождаются хорошо, в то время как открываемость других аминокислот может быть затруднена вследствие полного или частично разрушения (например, триптофан, цистеин, треонин, серин, метионин), неполного расщепления связей (например, изолейцин и валин), контаминации свободными аминокислотами (например, глицин и серин).

Для определения количественного содержания белка используют аминокислоты, открываемость которых наилучшая. Хорошо открываемыми аминокислотами обычно являются: аспартат-аспарагин, глутамат-глутамин, аланин, лейцин, фенилаланин, лизин и аргинин. Этот перечень может быть модифицирован на основании наработанного опыта по проведению анализа аминокислот. Для определения количественного содержания белка по каждой хорошо открываемой аминокислоте количество каждой хорошо открываемой аминокислоты, в наномоль, делят на ожидаемое число остатков этой аминокислоты в белке. Рассчитывают среднее содержание белка. Содержание белка, установленное по каждой хорошо открываемой аминокислоте, должно быть равномерно распределено около средней величины. Значения содержания белка, определенные по этим аминокислотам, имеющие неприемлемые отклонения (обычно более 5%) от средней величины, отбрасывают. С учетом оставшихся значений пересчитывают среднее содержание белка в испытуемом образце. Для определения аминокислотного состава испытуемого образца содержание

каждой аминокислоты делят на рассчитанное среднее содержание белка.

Относительную ошибку определения аминокислотного состава рассчитывают в процентах по формуле:

$$\frac{100 \cdot m}{m_s},$$

где:

$m$  — экспериментально установленное количество аминокислот, в наномоль на аминокислотный остаток;

$m_s$  — известное значение остатков для этой аминокислоты.

Средняя величина относительной ошибки определения аминокислотного состава является средним значением абсолютных величин относительных ошибок определения каждой аминокислоты, обычно кроме триптофана и цистеина. Средняя величина относительной ошибки определения аминокислотного состава может дать важную информацию об устойчивости анализа во времени. Соответствие найденного аминокислотного состава образца белка и известного состава может служить подтверждением подлинности и чистоты белка в испытуемом образце.

## 2.4. ИСПЫТАНИЯ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

### 2.4.8. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ

Все описанные ниже методы требуют использования *тиоацетамидного реактива Р*. Допускается использование *раствора натрия сульфида Р1* вместо *тиоацетамидного реактива Р*. Если предписанная в частной статье методика испытания разработана с использованием *тиоацетамидного реактива Р*, но вместо него используется *раствор натрия сульфида Р1* (0,1 мл), то для методов А и В необходимо введение проверочного раствора, приготовленного из такого же количества испытуемого образца, что используется при приготовлении испытуемого раствора, к которому прибавляют такой же объем эталонного раствора свинца, что и при приготовлении раствора сравнения. Испытание считают недействительным, если окраска проверочного раствора менее интенсивная, чем окраска раствора сравнения.

#### МЕТОД А

*Испытуемый раствор.* 12 мл указанного в частной статье водного раствора испытуемого образца.

*Раствор сравнения (эталон).* Смесь из 10 мл *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb)*

*Р* или *эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р*, указанного в частной статье, и 2 мл указанного в частной статье водного раствора испытуемого образца.

*Контрольный раствор.* Смесь из 10 мл *воды Р* и 2 мл указанного в частной статье водного раствора испытуемого образца.

К каждому раствору прибавляют по 2 мл *букферного раствора pH 3,5 Р* и перемешивают. Полученные растворы прибавляют к порциям по 1,2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают. Сравнение растворов проводят через 2 мин.

Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет светлокоричневой окраски в сравнении с контрольным раствором.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если окраска испытуемого раствора не интенсивнее окраски эталона.

Если невозможно дать однозначную оценку результату испытания, растворы фильтруют через мембранный фильтр (размер пор 3 мкм; рисунок 2.4.8.-1, без использования предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравняют окраски мембранных фильтров, полученные в опытах с разными растворами.

#### МЕТОД В

*Испытуемый раствор.* 12 мл указанного в частной статье раствора, приготовленного с использованием органического растворителя, содержащего минимальное количество воды (например, диоксан или ацетон, содержащие по 15 % воды).

*Раствор сравнения (эталон).* Смесь из 10 мл *эталонного раствора свинца (1 ppm или 2 ppm Pb)*, указанного в частной статье, и 2 мл указанного в частной статье раствора испытуемого образца в органическом растворителе. Эталонный раствор свинца (1 ppm или 2 ppm Pb) готовят путем разведения *эталонного раствора свинца (100 ppm Pb)* органическим растворителем, применяемым для растворения испытуемого образца.

*Контрольный раствор.* Смесь из 10 мл растворителя, применяемого для растворения испытуемого образца, и 2 мл указанного в частной статье раствора испытуемого образца в органическом растворителе.

К каждому раствору прибавляют по 2 мл *букферного раствора pH 3,5 Р* и перемешивают. Полученные растворы прибавляют к порциям по 1,2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают. Сравнение растворов проводят через 2 мин.

Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет светлокоричневой окраски в сравнении с контрольным раствором.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если окраска испытуемого раствора не интенсивнее окраски эталона.

Если невозможно дать однозначную оценку результату испытания, растворы фильтруют через мембранный фильтр (размер пор 3 мкм; рисунок 2.4.8.-1, без использования предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают окраски мембранных фильтров, полученные в опытах с разными растворами.

#### МЕТОД С

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 4 мл раствора 250 г/л *магния сульфата Р* в *кислоте серной разведенной Р* и прибавляют количество испытуемого образца, указанное в частной статье (не более 2 г). Перемешивают тонкой стеклянной палочкой и осторожно нагревают. Если смесь жидкая, осторожно выпаривают на водяной бане до сухого остатка, затем постепенно нагревают до обугливания и продолжают нагревание до получения почти белого или, в крайнем случае, сероватого остатка. Сжигание проводят при температуре не более 800°C. Оставляют до охлаждения, затем остаток в тигле смачивают несколькими каплями *кислоты серной разведенной Р*. Выпаривают до сухого остатка, вновь сжигают и оставляют до охлаждения. Общее время сжигания не должно превышать 2 ч. Остаток из тигля количественно переносят в пробирку двумя порциями *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, по 5 мл каждая. Прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р*, затем нейтрализуют *раствором аммиака концентрированным Р* до появления розовой окраски. Охлаждают, прибавляют *кислоту уксусную ледяную Р* до обесцвечивания раствора и прибавляют еще 0,5 мл *кислоты уксусной ледяной Р*. При необходимости фильтруют и промывают фильтр *водой Р*. Доводят объем раствора *водой Р* до 20 мл и перемешивают.

*Раствор сравнения (эталон).* Готовят аналогично испытуемому раствору, используя указанное в частной статье количество *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р* вместо испытуемого образца. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

*Проверочный раствор.* Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя к испытуемому образцу указанный в частной статье объем *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р* для приготовления раствора сравнения. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* Смесь из 10 мл *воды Р* и 2 мл испытуемого раствора.

К 12 мл каждого раствора прибавляют по 2 мл *буферного раствора pH 3,5 Р* и перемешивают. Полученные растворы прибавляют к порциям по 1,2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и

немедленно перемешивают. Сравнение растворов проводят через 2 мин.

Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет светло-коричневой окраски в сравнении с контрольным раствором или если окраска проверочного раствора менее интенсивная, чем окраска раствора сравнения.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если коричневая окраска испытуемого раствора не интенсивнее окраски эталона.

Если невозможно дать однозначную оценку результату испытания, растворы фильтруют через мембранный фильтр (размер пор 3 мкм; рисунок 2.4.8.-1, без использования предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают окраски мембранных фильтров, полученные в опытах с разными растворами.

#### МЕТОД D

*Испытуемый раствор.* Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в кварцевый тигель и тщательно смешивают с 0,5 г *магния оксида Р1*. Сжигают при слабом красном калении (# около 600°C) до образования однородного остатка белого или серовато-белого цвета. Если после 30 мин сжигания смесь остается окрашенной, тигель оставляют до охлаждения, содержимое перемешивают тонкой стеклянной палочкой и повторяют сжигание. При необходимости операцию повторяют. Нагревают при температуре 800°C около 1 ч. Остаток из тигля количественно переносят в пробирку двумя порциями по 5 мл смеси равных объемов *раствора кислоты хлористоводородной Р1* и *воды Р*. Прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р*, затем подщелачивают *раствором аммиака концентрированным Р* до появления розовой окраски. Охлаждают, подкисляют *кислотой уксусной ледяной Р* до обесцвечивания раствора и прибавляют еще 0,5 мл *кислоты уксусной ледяной Р*. При необходимости фильтруют и промывают фильтр *водой Р*. Доводят объем раствора *водой Р* до 20 мл и перемешивают.

*Раствор сравнения (эталон).* Готовят аналогично испытуемому раствору, используя указанное в частной статье количество *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р* вместо испытуемого образца, и нагревая при температуре от 100°C до 105°C. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

*Проверочный раствор.* Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя к испытуемому образцу указанный в частной статье объем *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р* для приготовления раствора сравнения и нагревая при температуре от 100°C до 105°C. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

**Контрольный раствор.** Смесь из 10 мл воды *P* и 2 мл испытуемого раствора.

К 12 мл каждого раствора прибавляют по 2 мл *буферного раствора pH 3,5 P* и перемешивают. Полученные растворы прибавляют к порциям по 1,2 мл *тиоацетамидного реактива P* и немедленно перемешивают. Сравнение растворов проводят через 2 мин.

Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет светлоржавной окраски в сравнении с контрольным раствором или если окраска проверочного раствора менее интенсивная, чем окраска раствора сравнения.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если ржавая окраска испытуемого раствора не интенсивнее окраски эталона.

Если невозможно дать однозначную оценку результату испытания, растворы фильтруют через мембранный фильтр (размер пор 3 мкм; рисунок 2.4.8.-1, без использования предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают окраски мембранных фильтров, полученные в опытах с разными растворами.

#### МЕТОД Е

**Испытуемый раствор.** Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, растворяют в 30 мл или в указанном объеме воды *P*.

**Раствор сравнения (эталон).** Количество эталонного раствора свинца (*1 ppm Pb*) *P*, указанное в частной статье, разводят водой *P* до объема испытуемого раствора.

В держатель устройства для стерильного фильтрования, на подложку которого помещен мембранный фильтр (размер пор 3 мкм), а над ним — предфильтр (рисунок 2.4.8.-1), устанавливают шприц вместимостью 50 мл без поршня.

Испытуемый раствор помещают в шприц и вводят поршень, развивая такое давление, чтобы профильтровался весь раствор. Открывают держатель, вынимают предфильтр и проверяют отсутствие примесей на мембранном фильтре. В случае обнаружения примесей его заменяют другим мембранным фильтром и операцию повторяют в тех же условиях.

К фильтрату или к указанному в частной статье объему фильтрата прибавляют 2 мл *буферного раствора pH 3,5 P* и перемешивают. Полученные растворы прибавляют к порциям по 1,2 мл *реактива тиоацетамида P* и перемешивают, оставляют на 10 мин и вновь фильтруют, как описано выше, но расположение фильтров изменяют таким образом, чтобы жидкость проходила вначале через мембранный фильтр, а затем — через предфильтр (рисунок 2.4.8.-1). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. После окончания фильтрования держатель открывают, мембранный фильтр вынимают и высушивают при помощи фильтровальной бумаги.

Параллельно проводят аналогичное испытание с раствором сравнения.

Окраска мембранного фильтра, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски мембранного фильтра, полученной в опыте с раствором сравнения.

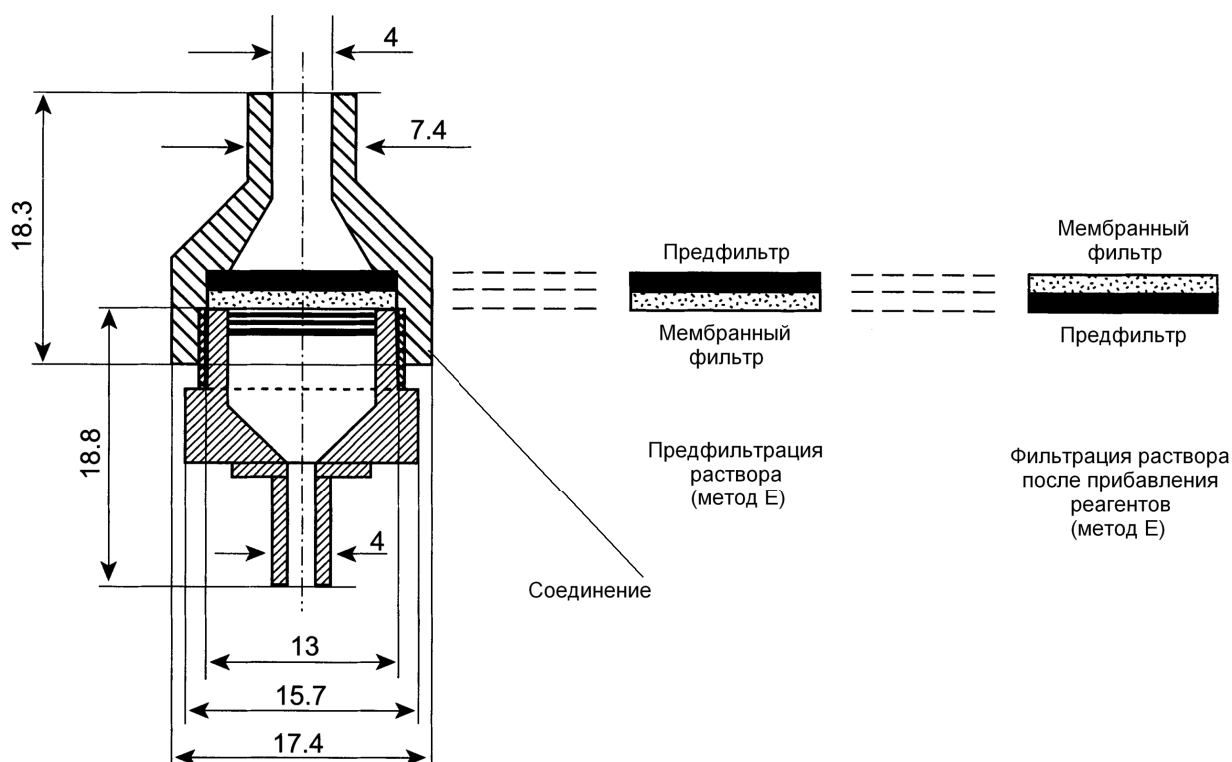


Рисунок 2.4.8.-1. Прибор для испытания на соли тяжелых металлов.  
(Размеры указаны в миллиметрах)

## МЕТОД F

*Испытуемый раствор.* Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в чистую сухую колбу Кьельдаля вместимостью 100 мл (в случае интенсивного пенообразования следует использовать колбу вместимостью 300 мл). Колбу закрепляют под углом 45° и, если испытуемый образец представляет собой твердое вещество, прибавляют смесь из 8 мл *кислоты серной Р* и 10 мл *кислоты азотной Р* в количестве, достаточном для полного смачивания испытуемого образца; если испытуемый образец представляет собой жидкость, прибавляют несколько миллилитров смеси из 8 мл *кислоты серной Р* и 10 мл *кислоты азотной Р*. Осторожно нагревают до начала реакции. После прекращения реакции прибавляют дополнительные порции этой же смеси кислот, нагревая после каждого прибавления. Операцию повторяют до тех пор, пока объем прибавленной смеси кислот не достигнет 18 мл. Увеличивают температуру нагревания и осторожно кипятят до потемнения раствора. Охлаждают, прибавляют 2 мл *кислоты азотной Р* и вновь нагревают до потемнения раствора. Продолжают прибавление *кислоты азотной Р* с последующим нагреванием до тех пор, пока раствор не перестанет темнеть, затем сильно нагревают до появления плотных белых паров. Охлаждают, осторожно прибавляют 5 мл *воды Р*, кипятят с предосторожностями до появления плотных белых паров и продолжают нагревание до получения остатка объемом от 2 мл до 3 мл. Охлаждают, осторожно прибавляют 5 мл *воды Р* и определяют окраску раствора. Если раствор имеет желтую окраску, прибавляют по каплям 1 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р*, вновь нагревают до появления плотных белых паров и продолжают нагревание до получения остатка объемом от 2 мл до 3 мл. Если окраска раствора все еще остается желтой, повторно прибавляют 5 мл *воды Р* и 1 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р* до обесцвечивания раствора. Охлаждают и осторожно разводят *водой Р*. Ополаскивая колбу *водой Р*, полученный раствор переносят в пробирку вместимостью 50 мл и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Доводят pH раствора до 3,0—4,0 *раствором аммиака концентрированным Р1* (при приближении к указанному значению pH можно применять *раствор аммиака разведенный Р1*), используя в качестве внешнего индикатора индикаторную бумагу, действующую в узком интервале pH, затем доводят объем раствора *водой Р* до 40 мл и перемешивают. Прибавляют 2 мл *буферного раствора pH 3,5 Р* и перемешивают. Полученные растворы прибавляют к порциям по 1,2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно пе-

ремешивают. Доводят объем раствора *водой Р* до 50 мл и перемешивают.

*Раствор сравнения (эталон).* Готовят параллельно с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, используя вместо испытуемого образца указанный в частной статье объем *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

*Проверочный раствор.* Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя к испытуемому образцу указанный в частной статье объем *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р* для приготовления раствора сравнения.

*Контрольный раствор.* Готовят аналогично испытуемому раствору, но без прибавления испытуемого образца.

Просматривают растворы вертикально на против белого фона.

Через 2 мин коричневая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет светло-коричневой окраски в сравнении с контрольным раствором или если окраска проверочного раствора менее интенсивная, чем окраска раствора сравнения.

Если невозможно дать однозначную оценку результату испытания, растворы фильтруют через мембранный фильтр (размер пор 3 мкм; рисунок 2.4.8.-1, без использования предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают окраски мембранных фильтров, полученные в опытах с разными растворами.

## МЕТОД G

**ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ:** при использовании сосудов для сжигания при высоком давлении необходимо соблюдать требования по технике безопасности, указанные производителем оборудования. Циклы сжигания должны соответствовать типу используемой микроволновой печи (например, микроволновые печи с контролем мощности, печи с контролем температуры или печи с контролем давления). Кроме того, циклы сжигания должны соответствовать инструкции по эксплуатации используемого оборудования. Циклы сжигания применяют в случае образования прозрачных растворов.

*Испытуемый раствор.* Количество испытуемого образца, указанное в частной статье (не более 0,5 г), помещают в подходящий чистый лабораторный стакан с магнитной мешалкой, прибавляют последовательно 2,7 мл *кислоты серной Р*, 3,3 мл *кислоты азотной Р* и 2,0 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р*, прибавляя каждый реактив после завершения реакции между испытуемым образцом и предыдущим реактивом. Полученную смесь количественно переносят в сухой, устойчивый к

высокому давлению сосуд для сжигания (фтор-содержащий полимер или кварцевое стекло).

*Раствор сравнения.* Готовят аналогично испытуемому раствору, используя вместо испытуемого образца указанный в частной статье объем *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

*Проверочный раствор.* Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя к испытуемому образцу указанный в частной статье объем *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р* для приготовления раствора сравнения.

*Контрольный раствор.* Готовят аналогично испытуемому раствору, но без прибавления испытуемого образца.

Сосуды укупоривают и помещают в лабораторную микроволновую печь. Процедуру сжигания проводят, последовательно используя две подходящие программы. В зависимости от типа используемой микроволновой печи (следят за давлением, температурой или мощностью) разрабатывают многоступенчатые программы сжигания для адекватного контроля над протеканием реакции. После завершения первой программы оставляют сосуды до охлаждения перед их вскрытием. Затем в каждый сосуд прибавляют по 2,0 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р* и сжигают, используя вторую программу. После завершения второй программы оставляют сосуды до охлаждения перед их вскрытием. При необходимости для получения прозрачного раствора повторно прибавляют *раствор водорода пероксида концентрированного Р* и проводят вторую программу сжигания.

Охлаждают и осторожно разводят *водой Р*. Ополаскивая сосуд *водой Р*, полученный раствор переносят в колбу и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Доводят pH растворов до 3,0—4,0 *раствором аммиака концентрированным Р1* (при приближении к указанному значению pH можно применять *раствор аммиака разведенный Р1*), используя в качестве внешнего индикатора индикаторную бумагу, действующую в узком интервале pH. Для предотвращения нагревания растворов используют ледяную баню и магнитную мешалку. Доводят объем растворов до 40 мл *водой Р* и перемешивают. Прибавляют 2 мл *буферного раствора pH 3,5 Р* перемешивают. Полученные растворы прибавляют к порциям по 1,2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают. Доводят объем растворов *водой Р* до 50 мл, перемешивают и выдерживают в течение 2 мин.

Растворы фильтруют через мембранный фильтр (размер пор 3 мкм; рисунок 2.4.8.-1, без использования предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают окраски мембранных фильтров, полученные в опытах с разными растворами.

Коричневая окраска мембранного фильтра, полученная в опыте с испытуемым раствором,

должна быть не интенсивнее окраски мембранного фильтра, полученной в опыте с раствором сравнения.

Испытание считают недействительным, если на фильтре, полученном в опыте с раствором сравнения, отсутствует коричневая окраска в сравнении с фильтром, полученным в опыте с контрольным раствором, или если окраска фильтра, полученного в опыте с проверочным раствором, менее интенсивная, чем окраска фильтра, полученного в опыте с раствором сравнения.

## 2.4.30. ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ И ДИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ В ЭТОКСИЛИРОВАННЫХ СУБСТАНЦИЯХ

*В зависимости от процесса производства этоксилированные субстанции могут содержать различные количества этиленгликоля и диэтиленгликоля. Этот метод может быть использован для количественного определения данных примесей, в том числе и в следующих поверхностно-активных веществах: макрогол-глицерина рицинолеате, макрогол-глицерина гидроксистеарате, макрогол 15 гидроксистеарате, ноноксиноле 9 и макрогола цетостеариловом эфире.*

Газовая хроматография (2.2.28).

*Раствор внутреннего стандарта.* 30,0 мг 1,2-пентандиола *Р* растворяют в *ацетоне Р* и доводят до объема 30,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят *ацетоном Р* до объема 20,0 мл.

*Испытуемый раствор.* 0,500 г испытуемого образца растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 30,0 мг *этиленгликоля Р* смешивают с *ацетоном Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором внутреннего стандарта до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* Раствор *диэтиленгликоля Р* с концентрацией, соответствующей предписанному предельному содержанию, готовят с использованием тех же растворителей, которые использовали при приготовлении раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

- колонка капиллярная кварцевая длиной 30 м и внутренним диаметром 0,53 мм;
- неподвижная фаза: макрогол 20 000 *Р* (толщина слоя 1 мкм);
- детектор: пламенно-ионизационный;
- газ-носитель: гелий для хроматографии *Р*;
- скорость газа-носителя: 10 мл/мин;
- деление потока: 1:3;
- объем вводимой пробы: 2 мкл;
- температура:



	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—40	80 → 200
	40—45	200 → 230
	45—65	230
Блок ввода проб		250
Детектор		250

Относительное удерживание (по отношению к 1,2-пентандиолу; время удерживания — около 19 мин): этиленгликоль — около 0,7; диэтиленгликоль — около 1,3.

## 2.5. МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

### 2.5.36. АНИЗИДИНОВОЕ ЧИСЛО

Анизидиновое число представляет собой 100-кратную оптическую плотность раствора, содержащего 1 г испытуемого образца в 100 мл смеси из реактивов, измеренную в кювете с толщиной слоя 1 см.

Все приготовления и измерения необходимо проводить настолько возможно быстро, избегая воздействия света, способного вызывать фотохимические превращения.

Испытуемый раствор (а). 0,500 г испытуемого образца растворяют в триметилпентане Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (б). К 5,0 мл испытуемого раствора (а) прибавляют 1,0 мл раствора 2,5 г/л п-анизидина Р в кислоте уксусной ледяной Р, встряхивают и хранят в защищенном от света месте.

Раствор сравнения. К 5,0 мл триметилпентана Р прибавляют 1,0 мл раствора 2,5 г/л п-анизидина Р в кислоте уксусной ледяной Р, встряхивают и хранят в защищенном от света месте.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора (а) при 350 нм, используя триметилпентан Р в качестве компенсационного раствора. Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора (б) при 350 нм ровно через 10 мин после его приготовления, используя раствор сравнения в качестве компенсационного раствора.

Анизидиновое число рассчитывают по формуле:

$$\frac{25 \cdot (1,2A_1 - A_2)}{m},$$

где:

$A_1$  — оптическая плотность испытуемого раствора (б) при 350 нм;

$A_2$  — оптическая плотность испытуемого раствора (а) при 350 нм;

$m$  — масса навески испытуемого образца, в граммах.

## 2.6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

### 2.6.27. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Данное испытание для определенных клеточных продуктов имеет преимущества по сравнению с испытанием на стерильность (2.6.1), поскольку имеет большую чувствительность, более широкий спектр определения и требует меньше времени на проведение. В случае если это оговорено в частной статье, оно может быть использовано вместо испытания на стерильность (2.6.1). Испытание может проводиться вручную либо с использованием автоматизированной системы.

Таблица 2.6.27.-1

Микроорганизмы, используемые для определения свойства усиления роста

Аэробная среда	
<i>Staphylococcus aureus</i>	например, ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518
<i>Bacillus subtilis</i>	например, ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	например, ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118
<i>Candida albicans</i>	например, ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179
<i>Aspergillus niger</i>	например, ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007
Анаэробная среда	
<i>Clostridium sporogenes</i>	например, ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532 или ATCC 11437
<i>Bacteroides fragilis</i>	например, ATCC 25285, CIP 77.16, NCTC 9343



## ОБЩИЕ ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Испытание проводят в асептических условиях в соответствии с требованиями действующего законодательства для потенциально инфекционных агентов.

Данное предостережение при проведении испытания необходимо для предотвращения контаминации, которая может оказать влияние на микроорганизмы, наличие которых должно быть определено в данном испытании. Испытание проводится при рабочих условиях, которые регулярно контролируются путем отбора проб рабочей среды и проведения соответствующих испытаний.

## ТЕСТ УСИЛЕНИЯ РОСТА

Используются как минимум 2 подходящие обогащенные культуральные среды (например, культуральная среда с добавлением крови), предназначенные для выявления грибов и аэробных и анаэробных бактерий.

Стерильность каждой серии среды подтверждается ее инкубированием при температуре 35—37°C в достаточных по объему контейнерах в течение не менее 7 дней.

Каждая серия проверяется поставщиком и/или пользователем на ее свойство усиливать рост путем высевания на каждую из сред 10—100 жизнеспособных микроорганизмов каждого из штаммов, перечисленных в таблице 2.6.27.-1, в двух повторностях. Инкубирование сред производится при температуре 35—37°C в течение 7 дней с автоматической детекцией либо на протяжении 14 дней с визуальным контролем микробного роста. Испытание свойств среды считается удовлетворительным, если имеются очевидные признаки микробного роста во всех контейнерах со средами за указанный период времени.

## ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА

В зависимости от типа продукта, его метода приготовления, используемого инокулируемого объема и типа тестируемой системы следует рассмотреть необходимость проведения валидации в присутствии такого же типа препарата, как тестируемый. В случае если не подтверждено или установлено иное, тестируемая система подвергается валидации на специфичность (отсутствие ложноположительных результатов), чувствительность (предел обнаружения) и воспроизводимость. При проведении валидации, в особенности определении предела обнаружения, испытание проводится с использованием препаратов, умышленно загрязненных в различной степени следующими микроорганизмами, выбираемыми в зависимости от вероятности загрязнения ими и требования к их росту:

– *Aspergillus niger*, например, ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007;

– *Bacillus subtilis*, например, ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054;

– *Candida albicans*, например, ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179;

– *Clostridium sporogenes*, например, ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532 или ATCC 11437;

– *Propionibacterium acnes*, например, ATCC 11827;

– *Pseudomonas aeruginosa*, например, ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118;

– *Staphylococcus aureus*, например, ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518;

– *Streptococcus pyogenes*, например, ATCC 19615, CIP 1042.26, NCIMB 13285;

– *Yersinia enterocolitica*, например, ATCC 9610, CIP 80.27, NCTC 12982.

Перечень микроорганизмов может быть изменен в зависимости от происхождения клеток и ранее выявляемых либо непосредственно связанных с определенным типом клеток микроорганизмов.

Могут быть использованы иные подходы к проведению валидации, например, межлабораторное сличение.

## ТЕСТИРОВАНИЕ ИСПЫТУЕМОГО ПРОДУКТА

**Образец.** Испытанию подвергается репрезентативный образец, включающий клетки и/или культуральную среду. Образец добавляется к культуральной среде как можно быстрее после его отбора. Если образец не добавляется сразу после его отбора, он хранится при температуре (5±3)°C с целью предупреждения фагоцитоза микроорганизмов клетками, присутствующими в определенных типах продуктов (например, нейтрофилами).

Для гематопозитических продуктов минимальное количество испытуемого образца зависит от общего объема продукта (V, мл) согласно нижеуказанной закономерности.

Общий объем препарата (мл)	Инокулируемый объем
$V \geq 10$	1 % от общего объема
$1 \leq V < 10$	100 мкл
$V < 1$	Неприменимо

Для гематопозитических продуктов, которые требуют разведения до замораживания, инокулируемый объем должен быть увеличен на фактор разведения. Для других клеточных продуктов требуемое минимальное количество определяется с учетом объема или количества доз.

**Анализ.** Образцы высевают в контейнеры на клеточную среду как можно быстрее после их отбора и инкубируют при температуре 35—37°C на протяжении 7 дней или 14 дней в зависимости от используемой систе-

мы детектирования. Часть инокулята в соответствующей пропорции прибавляют к среде, инкубируемой в аэробных условиях, и оставшуюся часть инокулята — к среде, инкубируемой при анаэробных условиях.

#### НАБЛЮДЕНИЕ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Осмотр культуральных сред на наличие признаков микробного роста осуществляют визуально либо с использованием автоматизированных систем как минимум один раз в день и в конце периода наблюдения. В случае если микробный рост не наблюдается, продукт считается «культуroneгативным» при имеющемся пределе определения. В случае если в испытании, прошедшем валидацию, определяется рост, продукт считается «культуropозитивным»; выявленный микроорганизм идентифицируют по соответствующему таксономическому уровню (вид, семейство) и составляют антибиограмму.

## 2.9. ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

### 2.9.3. ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ (ДОПОЛНЕНИЕ)

#### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### Твердые дозированные лекарственные формы со стандартным высвобождением.

Если нет других указаний в частной статье, испытуемое лекарственное средство выдерживает требования теста «Растворение», когда количество высвободившейся/растворившейся активной субстанции соответствует таблице 2.9.3.-1, где  $Q$  — нормируемое количество растворившейся активной

субстанции, выраженное в процентах от номинального содержания (содержания, указанного в разделе «Состав»); кроме этого, значения 5 %, 15 % и 25 % выражены в процентах от номинального содержания и имеют ту же размерность, что и  $Q$ . Если результат не соответствует уровню  $S_1$ , то продолжают испытание в соответствии с уровнем  $S_2$ ; если результат не соответствует уровню  $S_2$ , то продолжают испытание в соответствии с уровнем  $S_3$ .

#### Твердые дозированные лекарственные формы с пролонгированным действием.

Если нет других указаний в частной статье, испытуемое лекарственное средство выдерживает требования теста «Растворение», когда количество высвободившейся/растворившейся активной субстанции соответствует таблице 2.9.3.-2. Если результат не соответствует уровню  $L_1$ , то продолжают испытание в соответствии с уровнем  $L_2$ ; если результат не соответствует уровню  $L_2$ , то продолжают испытание в соответствии с уровнем  $L_3$ . Предельные значения количества растворившейся активной субстанции выражают в процентах от номинального содержания. Предельные значения включают каждое значение  $Q_i$  — нормируемое количество растворившейся активной субстанции в каждый заданный момент времени. В случае если нормируется более чем 1 интервал значений, критерии приемлемости применяются отдельно к каждому интервалу.

#### Твердые дозированные лекарственные формы с замедленным действием.

**Кислотная стадия.** Если нет других указаний в частной статье, испытуемое лекарственное средство выдерживает требования этой части теста «Растворение», когда количество высвободившейся/растворившейся активной субстанции в процентах от номинального содержания соответствует таблице 2.9.3.-3. Если результат обеих стадий (кислотной и буферной) не соответствует первым двум уровням ( $A_1$ ,  $A_2$  и  $B_1$ ,  $B_2$ ), то продолжают испытание в соответствии с третьим уровнем ( $A_3$  и  $B_3$ ).

Таблица 2.9.3.-1

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерий приемлемости
$S_1$	6	Каждая единица не менее $Q+5\%$
$S_2$	6	Среднее значение из 12 единиц ( $S_1+S_2$ ) равно или более $Q$ , и ни одной единицы менее $Q-15\%$
$S_3$	12	Среднее значение из 24 единиц ( $S_1+S_2+S_3$ ) равно или более $Q$ , не более 2 единиц менее $Q-15\%$ , и не более 1 единицы менее $Q-25\%$

Таблица 2.9.3.-2

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерий приемлемости
$L_1$	6	Ни одно индивидуальное значение не лежит за пределами каждого заданного интервала значений, и ни одно индивидуальное значение не должно быть меньше нормируемого значения на момент завершения испытания
$L_2$	6	Среднее значение из 12 единиц ( $L_1+L_2$ ) не лежит за пределами каждого заданного интервала значений; среднее значение не должно быть меньше нормируемого значения на момент завершения испытания; ни одно индивидуальное значение не выходит за пределы заданного интервала значений более чем на 10 % от номинального содержания; ни одно индивидуальное значение не должно быть меньше нормируемого значения на момент завершения испытания более чем на 10 % от номинального содержания
$L_3$	12	Среднее значение из 24 единиц ( $L_1+L_2+L_3$ ) не лежит за пределами каждого заданного интервала значений; среднее значение не должно быть меньше нормируемого значения на момент завершения испытания; не более 2 из 24 единиц могут выходить за пределы заданного интервала значений более чем на 10 % от номинального содержания; не более 2 из 24 единиц могут выходить за пределы заданного интервала значений более чем на 10 % от номинального содержания на момент завершения испытания; ни одно индивидуальное значение не выходит за пределы заданного интервала значений более чем на 20 % от номинального содержания или не должно быть меньше нормируемого значения на момент завершения испытания более чем на 20 % от номинального содержания

Таблица 2.9.3.-3

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерий приемлемости
$A_1$	6	Ни одно индивидуальное значение степени растворения не превышает 10 %
$A_2$	6	Среднее значение степени растворения из 12 единиц ( $A_1+A_2$ ) не превышает 10 %, и ни одно индивидуальное значение степени растворения не превышает 25 %
$A_3$	12	Среднее значение степени растворения из 24 единиц ( $A_1+A_2+A_3$ ) не превышает 10 %, и ни одно индивидуальное значение степени растворения не превышает 25 %

Таблица 2.9.3.-4

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерий приемлемости
$B_1$	6	Каждая единица не менее $Q+5\%$
$B_2$	6	Среднее значение из 12 единиц ( $B_1+B_2$ ) равно или больше $Q$ , и ни одной единицы менее $Q-15\%$
$B_3$	12	Среднее значение из 24 единиц ( $B_1+B_2+B_3$ ) равно или больше $Q$ , не более 2 единиц меньше $Q-15\%$ , и не более 1 единицы меньше $Q-25\%$

*Буферная стадия.* Если нет других указаний в частной статье, испытуемое лекарственное средство выдерживает требования теста «Растворение», когда количество высвободившейся/растворившейся активной субстанции соответствует таблице 2.9.3.-4, где  $Q$  — нормируемое общее количество растворившейся активной субстанции в ходе обеих стадий (кислотной и буферной), выраженное в процентах от но-

минального содержания (кроме этого, значения 5 %, 15 % и 25 % выражены в процентах от номинального содержания и имеют ту же размерность, что и  $Q$ ). Если нет других указаний в частной статье, то значение  $Q$  принимают равным 75 %. Если результат обеих стадий (кислотной и буферной) не соответствует первым двум уровням ( $A_1$ ,  $A_2$  и  $B_1$ ,  $B_2$ ), то продолжают испытание в соответствии с третьим уровнем ( $A_3$  и  $B_3$ ).

## 4. РЕАКТИВЫ

### 4.1. РЕАКТИВЫ, ЭТАЛОННЫЕ РАСТВОРЫ, БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ

#### 4.1.1. РЕАКТИВЫ

**Аденин.** 1172800. [73-24-5]. См. статью *Аденин*.

**N-(4-Аминобензоил)-L-глутаминовая кислота.**  $C_{12}H_{14}N_2O_5$ . (М.м. 266,3). 1141700. [4271-30-1]. АБГА.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Температура плавления: около 175°C с разложением.

**# Аммоний пурпуовокислый.** См. *Мурексид Р*.

**Бензалацетон.**  $C_{10}H_{10}O$ . (М.м. 146,2). 1168500. [122-57-6]. (3E)-4-Фенилбут-3-ен-2-он.

Белая или бледно-желтая масса.

Содержание: не менее 98,0 %.

Температура кипения: 261°C.

Температура плавления: 39°C.

**Бензиловый эфир.**  $C_{14}H_{14}O$ . (М.м. 198,3). 1140900. [103-50-4]. Дибензиловый эфир.

Прозрачная бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с ацетоном и этанолом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,043.

$n_D^{20}$ : около 1,562.

Температура кипения: около 296°C с разложением.

**Бромометоксинафтол.**  $C_{11}H_9BrO$ . (М.м. 237,1). 1159100. [5111-65-9]. 2-Бром-6-метоксинафтол.

Температура плавления: около 109°C.

**Гвайякол.**  $C_7H_8O_2$ . (М.м. 124,1). 1148300. [90-05-1]. 2-Метоксифенол. 1-Гидрокси-2-метокси-бензол.

Кристаллическая масса либо бесцветная или желтоватая жидкость. Гигроскопичен. Мало-растворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура кипения: 205°C.

Температура плавления: 28°C.

**4-Гидроксикумарин.**  $C_9H_6O_3$ . (М.м. 162,2). 1169700. [1076-38-6]. 4-Гидрокси-2H-1-бензопиран-2-он.

Белый или почти белый порошок. Легкорастворим в метаноле.

Содержание: не менее 98,0 %.

**Глицерин Р1.** 1040501.

Должен выдерживать требования статьи *Глицерин* и при использовании для определения примеси А и сопутствующих примесей как указа-

но в статье *Глицерин* должен быть свободным от диэтиленгликоля.

**Глицерин 85 % Р1.** 1040601.

Должен выдерживать требования статьи *Глицерин 85 %* и при использовании для определения примеси А и сопутствующих примесей как указано в статье *Глицерин 85 %* должен быть свободным от диэтиленгликоля.

**2-Дезокси-D-рибоза.**  $C_5H_{10}O_4$ . (М.м. 134,1). 1163900. [533-67-5]. Тиминоза. 2-Дезокси-D-эритро-пентоза.

**Демеклоциклина гидрохлорид.**  $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_8$ . (М.м. 501,3) 1145600. [64-73-3]. (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-7-Хлор-4-(диметиламино)-3,6,10,12,12а-пентагидрокси-1,11-диоксо-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидротетрацен-2-карбоксамид гидрохлорид.

Желтый порошок. Растворим или умеренно растворим в воде, малорастворим в 96 % спирте, очень мало растворим в ацетоне. Растворяется в растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

**2,2'-Дипиридиламин.**  $C_{10}H_9N_3$ . (М.м. 171,2). 1157700. [1202-34-2]. N-(Пиридин-2-ил)пиридин-2-амин.

Температура плавления: около 95°C.

**Изомальт.**  $C_{12}H_{24}O_{11}$ . (М.м. 344,3). 1164300. [64519-82-0]. Смесь из 6-О-α-D-глюкопиранозил-D-глюцитола и 1-О-α-D-глюкопиранозил-D-маннитола.

Белый или почти белый порошок либо гранулы. Легкорастворим в воде.

**Инозин.**  $C_{10}H_{12}N_4O_5$ . (М.м. 268,2). 1169900. [58-63-9]. 9-β-D-Рибофуранозилгипоксантин. 9-β-D-Рибофуранозил-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он.

Температура плавления: от 222°C до 226°C.

**Йодкрахмальная бумага.** 1085106.

Полоски фильтровальной бумаги погружают в 100 мл раствора крахмала Р, содержащего 0,5 г калия йодида Р. Избыток жидкости удаляют. Сушат в защищенном от света месте.

**Испытание на чувствительность.** Смешивают 0,05 мл 0,1 М раствора натрия нитрита и 4 мл кислоты хлористоводородной Р и доводят водой Р до объема 100 мл. 1 каплю полученного раствора наносят на йодкрахмальную бумагу. Образуется синее пятно.

**Ланатозид С.**  $C_{49}H_{76}O_{21}$ . (М.м. 985). 1163300. [17575-22-3]. 3β-[β-D-Глюкопиранозил-(1→4)-3-О-ацетил-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил]окси]-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид.

Продолговатые плоские призмы, полученные после перекристаллизации из 96 % спирта.

Легкорастворим в пиридине и диоксане.

**Магния оксид.** 1049900. [1309-48-4]. См. статью *Магния оксид, легкий*.

**Магния оксид тяжелый.** 1050000. [1309-48-4]. См. статью *Магния оксид, тяжелый*.

**Мальтит.**  $C_{12}H_{24}O_{11}$ . (М.м. 344,3). 1136800. [585-88-6]. 4-О- $\alpha$ -D-Глюкопиранозил-D-глюцитол (D-мальтитол).

Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**1-Метилимидазол.**  $C_4H_6N_2$ . (М.м. 82,1). 1139700. [616-47-7]. 1-Метил-1H-имидазол.

Бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

$n_D^{20}$ : около 1,495.

Температура кипения: от 195°C до 197°C.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

**2-Метилимидазол.**  $C_4H_6N_2$ . (М.м. 82,1). 1143400. [693-98-1].

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Температура плавления: около 145°C.

**# 2-Метил-1,4-нафтохинон.**  $C_{11}H_8O_2$ . (М.м. 172,2). Витамин K<sub>3</sub>. Метинон.

Желтые игольчатые кристаллы. Малорастворим в воде, растворим в этаноле и в эфире.

Температура плавления: около 106°C.

**(1RS)-(6-Метоксинафтален-2-ил)этанол.**  $C_{13}H_{14}O_2$ . (М.м. 202,3). 1159600. [77301-42-9]. 6-Метокси- $\alpha$ -метил-2-нафтолметанол.

Белый или почти белый порошок.

Температура плавления: около 113°C.

**1-(6-Метоксинафтален-2-ил)этанон.**  $C_{13}H_{12}O_2$ . (М.м. 200,2). 1159700. [3900-45-6]. 6'-Метокси-2'-ацетонафтон.

Белый или почти белый порошок.

Температура плавления: около 108°C.

**Мурексид.**  $C_8H_8N_6O_6 \cdot H_2O$ . (М.м. 302,2). 1137200. 5,5'-Нитрилобис(пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион) аммония. # Аммоний пурпуровоокислый.

Коричневато-красный кристаллический порошок, умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Растворяется в растворах калия гидроксида или натрия гидроксида с образованием растворов синего цвета.

**Натрия гидроксида раствор, свободный от карбонатов.** 1081406.

Навеску *натрия гидроксида Р* растворяют в достаточном количестве *воды, свободной от углерода диоксида, Р* до получения раствора с концентрацией 500 г/л и отстаивают.

Декантируют прозрачную надосадочную жидкость, предохраняя ее от попадания углерода диоксида.

**Натрия сульфида раствор Р1.** 1083902.

Готовят одним из перечисленных ниже методов.

– 5 г *натрия сульфида Р* растворяют в смеси из 10 мл *воды Р* и 30 мл *глицерина Р*.

– 5 г *натрия сульфида Р* растворяют в смеси из 30 мл *воды Р* и 90 мл *глицерина Р*. Делят раствор на две равные части. Одну часть насыщают *сероводородом Р* с использованием охлаждения. Смешивают обе части раствора.

**Хранение:** в заполненном доверху контейнере в защищенном от света месте. Используют в течение 3 месяцев.

**1-Нафтилуксусная кислота.**  $C_{12}H_{10}O_2$ . (М.м. 186,2). 1148400. [86-87-3]. (Нафтален-1-ил)-уксусная кислота.

Кристаллический порошок от белого до желтого цвета. Очень мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне.

Температура плавления: около 135°C.

**4-Нитрофенол.**  $C_6H_5NO_3$ . (М.м. 139,1). 1146400. [100-02-7]. *п*-Нитрофенол.

Содержит не менее 95 %  $C_6H_5NO_3$ .

Бесцветный или слегка желтый порошок, умеренно растворим в воде и в метаноле.

Температура плавления: около 114°C.

**(5-Нитро-2-фурил)метиленацетат.**  $C_9H_9NO_7$ . (М.м. 243,2). 1099800. [92-55-7]. Нитрофурфуралдиацетат. 5-Нитрофурфурилендиацетат.

Желтые кристаллы.

Температура плавления: около 90°C.

**Окситетрациклина гидрохлорид.**  $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ . (М.м. 496,9). 1146500. [2058-46-0]. (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(Диметиламино)-3,5,6,10,12,12a-гексагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид гидрохлорид.

Желтый кристаллический порошок. Гигроскопичен. Легкорастворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте. При стоянии водные растворы мутнеют из-за образования осадка окситетрациклина.

**1,2-Пентандиол.**  $C_5H_{12}O_2$ . (М.м. 104,2). 1155800. [5343-92-0]. (2R)-Пентан-1,2-диол.

$d_4^{20}$ : около 0,971.

$n_D^{20}$ : около 1,439.

Температура кипения: около 201°C.

**2-Пирролидон.**  $C_4H_9NO$ . (М.м. 85,1). 1138000. [616-45-5]. Пирролидин-2-он.

При температуре выше 25°C представляет собой жидкость.

Смешивается с водой, с этанолом и с этилацетатом.

$d_4^{25}$ : 1,116.

**Полимер органосиликатный аморфный, с введенными полярными группами, октадецилсилильный эндкепированный. 1150600.**

Синтетические сферические гибридные частицы, состоящие из неорганического (силикагель) и органического (органосилоксаны) компонентов с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами, имеющими полярные группы в алифатической цепи. Для дальнейшего сведения к минимуму какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

**Полимер органосиликатный аморфный октадецилсилильный. 1144200.**

Синтетические сферические гибридные частицы, состоящие из неорганического (силикагель) и органического (органосилоксаны) компонентов с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами, имеющими трифункциональные группы в алифатической цепи.

**Полимер органосиликатный аморфный октадецилсилильный эндкепированный для масс-спектрометрии. 1164900.**

Синтетические сферические гибридные частицы, состоящие из неорганического (силикагель) и органического (органосилоксаны) компонентов. Для дальнейшего сведения к минимуму какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

**Птероевая кислота.**  $C_{14}H_{12}N_6O_2$ . (М.м 152,2). 1073100. [119-24-4]. 4-[[[(2-Амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино]бензойная кислота.

Кристаллы. Легкорастворима в растворах щелочей.

**Силикагель п-акцептор/п-донор для хиральных разделений. 1160100.**

Очень тонко измельченный сферический силикагель для хроматографии, ковалентно связанный с 1-(3,5-динитробензамидо)-1,2,3,4-тетрагидрофенантроном, обладающий п-электрон-акцепторными и п-электрон-донорными свойствами. Размер частиц и конфигурацию указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

**Силикагель диизопропилцианопропилсилильный для хроматографии. 1168100.**

Очень тонко измельченный силикагель, химически модифицированный диизопропилцианопропилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

**Силикагель для хроматографии катионообменный сильнокислотный. 1161400.**

Силикагель, очень тонко измельченный, с размером частиц от 5 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной группами сульфоновой кислоты. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

**Силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии. 1148800.**

Силикагель, очень тонко измельченный, с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм. Перед введением октилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силановых мостиков. Для дальнейшего сведения к минимуму какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически нерастворим в воде и 96 % спирте.

**Силикагель октадецилсилильный, с введенными полярными группами, эндкепированный для хроматографии. 1165100.**

Силикагель, очень тонко измельченный, с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами, имеющими полярные группы в алифатической цепи. Поверхность сорбента дополнительно эндкепирована. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

Мелкий гомогенный порошок белого цвета.

**Силикагель октилсилильный, с введенными полярными группами, эндкепированный для хроматографии. 1152600.**

Силикагель, очень тонко измельченный, с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами, имеющими полярные группы в алифатической цепи. Поверхность сорбента дополнительно эндкепирована. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

Мелкий гомогенный порошок белого цвета.

**Силикагель пропилсилильный для хроматографии. 1170700.**

Силикагель, очень тонко измельченный, с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверх-



ностью, химически модифицированной пропил-силильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

**Сульфаниловой кислоты диазотированной раствор.** 1086202.

0,9 г кислоты сульфаниловой *P* растворяют при нагревании в 9 мл кислоты хлористоводородной *P* и доводят водой *P* до объема 100 мл. 10 мл полученного раствора охлаждают в ледяной бане, прибавляют 10 мл охлажденного в ледяной бане раствора 45 г/л натрия нитрита *P* и выдерживают при температуре 0°C в течение 15 мин (при температуре 0°C раствор устойчив в течение 3 дней). Непосредственно перед использованием прибавляют 20 мл раствора 100 г/л натрия карбоната *P*.

**Тетрабутиламмония гидросульфат P1.** 1087701.

Должен соответствовать требованиям для тетрабутиламмония гидросульфата *P* со следующим дополнительным испытанием.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,02. Измеряют оптическую плотность раствора 50 г/л испытуемого образца в интервале длин волн от 215 нм до 300 нм.

**α-Токоферилацетат.** 1152400. [7695-91-2]. См. статью α-Токоферилацетат.

**α-Токоферол.** 1152300. [10191-41-0]. См. статью α-Токоферол.

**Триамцинолона ацетонид.** 1133100. [76-25-5]. См. статью Триамцинолона ацетонид.

**Троповая кислота.** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 166,17). 1172000. [529-64-6]. (2*RS*)-3-Гидрокси-2-фенилпропановая кислота.

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного F<sub>254</sub>.** 1146600.

Подложка из стекла, металла или пластика, покрытая слоем силикагеля октадецилсилильного. Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

**Д-Фенилглицин.** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 151,2). 1144500. [875-74-1]. (2*R*)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота.

Содержит не менее 99 % C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

**2-Феноксанилин.** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO. (М.м. 185,2). 1165500. [2688-84-8]. 2-Феноксibenzenамин. 2-Аминофенил фениловый эфир.

**Флуорен.** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 166,2). 1127400. [86-73-7]. Дифениленметан.

Белые или почти белые кристаллы. Легкорастворим в кислоте уксусной безводной, растворим в горячем 96 % спирте.

Температура плавления: от 113°C до 115°C.

**Хлористоводородная кислота.** 1043500. [7647-01-01]. См. статью Хлористоводородная кислота концентрированная.

**# Хромовый темно-синий.** C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 518,8). [1058-92-0]. Динатрия 2-[(5-хлор-2-оксифенил)азо]-1,8-диоксинафталин-3,6-дисульфонат. Кислотный хромовый темно-синий. Кислотный синий 13.

Порошок темно-коричневого или черного цвета. Легкорастворим в воде.

**# Хромового темно-синего раствор.**

0,5 г хромового темно-синего *P* растворяют в 10 мл аммиачного буферного раствора pH 10,0 *P* и доводят спиртом (95 %, об/об) *P* до объема до 100 мл.

Срок годности 1 мес.

**# Хромового темно-синего индикаторная смесь.**

0,25 г хромового темно-синего *P* и 25 г натрия хлорида *P* растирают в ступке и перемешивают.

**# Эозинат натрия.** C<sub>20</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 691,9). [17372-87-1]. Динатрия 2',4',5',7'-тетрабром-3',6'-дигидроксиспиро[изобензофуран-1(3*H*),9'-[9*H*]ксантен]-трион. Тетрабромфлуоресцеинат натрия. Эозин. Эозин Y.

Красные кристаллы с синеватым оттенком или коричневатого-красный порошок. Легкорастворим в воде, малорастворим в 96 % спирте, практически нерастворим в эфире.

**# Эозин Н.** Смесь динатриевых солей тетрабромфлуоресцеина C<sub>20</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (М.м. 691,9) и дибромфлуоресцеина C<sub>20</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (М.м. 534,1). Эозин натрий водорастворимый.

Красный или красно-коричневый порошок. Легкорастворим в воде.

**Этиленоксида исходный раствор P1.** 1036406.

Раствор 50 мг/мл этиленоксида *P* в метаноле *P*.

**Этиленоксида раствор P4.** 1036407.

1,0 мл исходного раствора этиленоксида *P1* доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

#### 4.1.2. ЭТАЛОННЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

**Исходный эталонный раствор для атомной спектрометрии (1,000 г/л).** 5004000.

Данный раствор готовят преимущественно в кислой среде из элемента или его соли с минимальным содержанием не менее 99,0 %. Концентрация раствора должна составлять более 0,995 г/л в течение установленного срока годности в невскрытом контейнере. На



этикетке указывают исходный материал (элемент или его соль) и конечный растворитель (природа, кислотность и др.).

#### 4.1.3. БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ

**Фосфатный буферный раствор pH 5,0.**  
4011300.

2,72 г калия дигидрофосфата *P* растворяют в 800 мл воды *P*, доводят 1 *M* раствором калия гидроксида и разводят водой *P* до объема 1000 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0 P5.**  
4011400.

28,4 г динаatria гидрофосфата безводного *P* растворяют в 800 мл воды *P*, доводят 30 % (м/м) раствором фосфорной кислоты *P* и разводят водой *P* до объема 1000 мл.



## 5. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ

### 5.9. ПОЛИМОРФИЗМ

Полиморфизм (или кристаллический полиморфизм) — это явление, относящееся к твердым веществам; это способность вещества в твердом состоянии существовать в различных кристаллических формах при одном и том же химическом составе. Твердые вещества, находящиеся в некристаллической форме, называются аморфными.

В случае если это явление наблюдается у химического элемента (например, серы), вместо термина «полиморфизм» используется термин «аллотропия».

При описании сольватов (включая гидраты), в которых растворитель присутствует в кристаллической решетке в стехиометрической пропорции, используют термин «псевдополиморфизм»; этот термин также может быть применен к веществам, в которых растворитель присутствует в непостоянных пропорциях. Так как термин «полиморфизм» допускает двоякое толкование в зависимости от обстоятельств, при описании таких веществ предпочтительнее использовать термины «сольваты» и «гидраты».

В тех случаях, когда в частной статье указано, что субстанция обладает полиморфизмом, это означает, что наблюдается истинный кристаллический полиморфизм, либо наличие сольватов, либо аллотропия, либо наличие аморфной формы.

Идентичность химического состава предполагает, что все кристаллические и аморфные формы данного вещества проявляют одинаковые химические свойства в растворах и расплавах, однако в твердом состоянии их физико-химические и физические свойства (растворимость, твердость, сжимаемость, плотность, температура плавления и др.), а соответственно и их реакционная способность и биодоступность, могут быть различными.

Если соединение обладает полиморфизмом, форма, для которой значение свободной энтальпии является самым низким при данных температуре и давлении, будет наиболее термодинамически стабильной, а остальные формы будут находиться в так называемом метастабильном состоянии. При нормальных температуре и давлении метастабильная форма способна как оставаться в неизменном состоянии, так и переходить в термодинамически более стабильную форму.

Если имеются несколько кристаллических форм, то при заданных температуре и давлении термодинамически более стабильной будет являться одна из них. Такая кристаллическая форма способна составлять фазу, ко-

торая может достигать равновесия с другими твердыми, а также с жидкими и газообразными фазами.

Если каждая из кристаллических форм является наиболее стабильной в определенном интервале температур, переход из одной формы в другую является обратимым и называется энантиотропным. Переход из одной фазы в другую является фазовым переходом первого рода, поэтому при заданном давлении это состояние будет определяться изменением температуры. Если только одна из форм стабильна во всем интервале температур, переход является необратимым, или монотропным.

Путем варьирования условий кристаллизации (температура, давление, растворитель, концентрация, скорость кристаллизации, внесение затравок кристаллизации, присутствие и концентрация примесей и др.) можно получить различные кристаллические формы или сольваты.

Для изучения полиморфизма могут быть использованы следующие методы:

- рентгенография порошков;
- рентгенография отдельных кристаллов;
- термический анализ (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрия (2.2.34), термомикроскопия);
- микрокалориметрия;
- анализ поглощения влаги;
- оптическая и электронная микроскопия;
- ядерный магнитный резонанс в твердом теле;
- инфракрасная спектрофотометрия (2.2.24);
- рамановская спектрометрия (2.2.48);
- измерение растворимости и характеристической скорости растворения;
- измерение плотности.

Эти методы часто дополняют друг друга, поэтому при исследовании важно использовать несколько из них.

Диаграммы давление/температура и энергия/температура, основанные на аналитических данных, являются ценными инструментами для более полного понимания энергетических взаимодействий (энантиотропия, монотропия) и термодинамической стабильности отдельных модификаций полиморфного вещества.

Для исследований сольватов предпочтительны дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрия, используемые вместе с определением растворимости, характеристической скорости растворения и рентгенографией.

При исследовании гидратов для обнаружения зон относительной стабильности определяют изотермы сорбции/десорбции воды.

В общем случае гидраты менее растворимы, чем безводные формы, подобно как сольваты менее растворимы в их растворителе, чем несольватированные формы.

## 5.10. КОНТРОЛЬ ПРИМЕСЕЙ В СУБСТАНЦИЯХ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

### Введение.

Частные статьи Фармакопеи на субстанции для фармацевтического использования разработаны с целью обеспечения их приемлемого качества для потребителей. Роль Фармакопеи в защите общественного здоровья заключается в адекватном контроле примесей, регламентируемом частными фармакопейными статьями. Требования к качеству определяют с учетом научного прогресса, технической обеспеченности и регуляторных требований.

Требования, касающиеся примесей, даются в частных статьях и в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования*, которые дополняют друг друга: частные статьи определяют критерии приемлемости для примесей, а общая статья указывает на необходимость квалификации, идентификации и описания любых органических примесей, которые присутствуют в *активных субстанциях (фармацевтических субстанциях)*.

Пределы для учитывания, идентификации и квалификации, содержащиеся в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования*, применяются ко всем сопутствующим примесям. Однако, если частная статья не содержит испытания по количественному определению сопутствующих примесей, любые новые примеси, присутствующие выше установленных пределов, могут быть не выявлены, так как тест не позволяет их определять.

Требования раздела «Сопутствующие примеси» общей статьи *Субстанции для фармацевтического использования*, особенно касающиеся предельного содержания примесей, не должны применяться к вспомогательным веществам; также эти требования не распространяются на: биологические и биотехнологические продукты; пептиды; олигонуклеотиды; радиофармацевтические препараты; продукты ферментации и полученные из них полусинтетические продукты; лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья и неочищенные продукты животного и растительного происхождения. Несмотря на неприменимость норм предельного содержания примесей, установленных в общей статье, общая концепция описания, идентификации (где возможно) и квалификации примесей также приемлема для этих продуктов.

### Основания для внесения уточнений в частные статьи Фармакопеи.

Частные статьи Фармакопеи разработаны для субстанций, которые входят в состав лекарственных средств, зарегистрированных компетентным уполномоченным органом Республики Беларусь,

поэтому эти статьи не обязательно охватывают все субстанции для фармацевтического использования, представленные на мировом рынке.

Присутствие органических и неорганических примесей в субстанциях, качество которых контролируется соответствующим компетентным уполномоченным органом, оценивается на основании данных о безопасности максимального допустимого содержания (максимальная суточная доза), за исключением новых данных о безопасности, которые становятся действительными при последующем доказательстве более низких норм.

Основная часть частных статей Фармакопеи на субстанции для фармацевтического использования гармонизирована с требованиями частных статей Европейской Фармакопеи, которые, в свою очередь, разрабатываются группами экспертов и рабочими группами, сотрудничающими с европейскими национальными фармакопейными органами, компетентными органами по маркетингу, национальными контрольными лабораториями и лабораторией Европейской Фармакопеи при содействии использующих эти субстанции производителей и/или поставщиков.

### Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования.

Качество субстанции, связанное с содержанием примесей, контролируется определенным числом испытаний, приведенных в частной статье. Эти испытания предназначены для оценки как органических, так и неорганических примесей, которые важны с точки зрения способов получения активных субстанций, для лекарственных средств.

Контроль остаточных растворителей предусматривается в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования* и *Остаточные количества органических растворителей (5.4)*. Сертификат пригодности частной статьи Фармакопеи для субстанции, полученной определенным способом, указывает контролируемые остаточные растворители, установленные критерии приемлемости и валидированный метод контроля — в случае если он отличен от описанного в общей статье *Идентификация и контроль остаточных количеств органических растворителей (2.4.24)*.

Испытание «Сопутствующие примеси», описанное в частных статьях для органических веществ, проводится в отношении родственных органических примесей. Если испытание «Сопутствующие примеси» не позволяет контролировать конкретную примесь или есть особые причины (например, безопасность), требующие специального контроля, то оно может дополняться специфическими испытаниями.

Если в частной статье отсутствует испытание «Сопутствующие примеси» (или эквива-

лентное испытание), то использующая субстанцию организация должна, тем не менее, гарантировать, что обеспечивается соответствующий контроль органических примесей. При обнаружении органических примесей выше предела идентификации они должны быть идентифицированы (если это возможно), и, при их обнаружении выше предела квалификации, квалифицированы (если это не установлено ранее) (см. также «Рекомендации по использованию частных статей на активные субстанции»).

Если частная статья применима для субстанции с различными профилями примесей, то она может иметь либо единственное испытание для контроля всех сопутствующих примесей, упоминающихся в разделе «Примеси», либо несколько испытаний для контроля всех известных профилей примесей. Соответствие может быть установлено с использованием только испытаний, относящихся к известным профилям примесей в зависимости от способа получения субстанции.

Инструкции по контролю примесей могут быть включены в раздел частной статьи «Производство», например, когда единственный аналитический метод, подходящий для контроля данной примеси, должен осуществляться производителем, так как является технически сложным для общего использования, или когда метод не может быть применен к субстанции в готовом виде, и/или когда валидация производственного процесса (включая этап очистки) будет обеспечивать достаточный контроль.

#### **Раздел «Примеси» в частных статьях на активные субстанции.**

Раздел частной статьи «Примеси» включает примеси (с указанием структурной формулы и химического названия, если это возможно) обычно органического происхождения, обнаруживаемые в испытании, описанном в частной статье. Раздел основан на информации, доступной на время разработки или пересмотра частной статьи, и не обязательно является исчерпывающим. Раздел включает специфицированные и, где это указано, другие обнаруживаемые примеси.

*Специфицированные примеси* имеют критерии приемлемости, не превышающие таковых, утвержденных компетентным уполномоченным органом.

*Другие обнаруживаемые примеси* — потенциальные примеси с определенной структурой, но с недоказанным обычным содержанием выше предела идентификации в субстанциях, используемых при изготовлении лекарственных средств. В разделе «Примеси» они приводятся для информации.

Если любые другие примеси, отличные от специфицированных, обнаруживаются в активной субстанции, ответственность за проверку предполо-

жения о необходимости идентификации/квалификации примесей в зависимости от их содержания, природы, максимально допустимой суточной дозы и соответствующих предельных значений идентификации/квалификации в соответствии с разделом «Сопутствующие примеси» общей статьи *Субстанции для фармацевтического использования* несет использующая эту субстанцию организация.

#### **Трактовка испытания по определению сопутствующих примесей в частных статьях на активные субстанции.**

Частные статьи на субстанции для фармацевтического использования следует читать и трактовать, ориентируясь на общую статью *Субстанции для фармацевтического использования*.

В случае если указывается общий критерий приемлемости для примесей («любая другая примесь», «другие примеси», «любая примесь»), эквивалентный номинальному содержанию, больший чем соответствующий предел идентификации (см. общую статью *Субстанции для фармацевтического использования*), то он применим только для специфицированных примесей, указанных в разделе «Примеси». Необходимость идентификации (когда это представляется возможным), описания, спецификации и квалификации других примесей, которые присутствуют в субстанции, должна рассматриваться в соответствии с требованиями общей статьи. Ответственность за обоснованность критериев приемлемости для примесей, не указанных в разделе «Примеси», и для примесей, обозначенных как «другие обнаруживаемые примеси», несет использующая эту субстанцию организация.

Критерии приемлемости для испытания на сопутствующие примеси представлены в различных вариантах в существующих частных статьях; схема принятия решений (рисунок 5.10.-1) может использоваться как вспомогательное средство в трактовке общих критериев приемлемости и их отношения к разделу частной статьи «Примеси».

Общие критерии приемлемости для «других» примесей в частных статьях выражаются различными способами: «любая другая примесь», «другие примеси», «любая примесь», «любое пятно», и т.д. Общий критерий приемлемости может применяться либо только к определенным специфицированным примесям — либо к неспецифицированным и определенным специфицированным примесям в зависимости от природы активной субстанции и приемлемого предела идентификации. В случае обнаружения двусмысленных формулировок в частных статьях до их переиздания можно использовать схему принятия решений (рисунок 5.10.-1) для определения критериев приемлемости.

#### **Рекомендации по использованию частных статей на активные субстанции.**

Частные статьи регламентируют подходящее качество субстанций с теми профилями при-

месей, которые учитывались в процессе разработки и/или пересмотра этих статей. Ответственность за проверку обеспечения частной статьей соответствующего контроля примесей в субстанции для фармацевтического использования с определенным способом получения — главным образом, с помощью процедуры утверждения частной статьи Фармакопеи — несет использующая эту субстанцию организация.

Частная статья с испытанием «Сопутствующие примеси», основанном на количественном методе определения (таком как жидкостная хроматография, газовая хроматография и капиллярный электрофорез) обеспечивает соответствующий контроль примесей в субстанции для фармацевтического использования с определенным способом получения, если примеси, присутствующие в количествах, превышающих приемлемый предел идентификации, являются специфицированными примесями, указанными в разделе «Примеси».

Если субстанция содержит примеси, отличные от указанных в разделе «Примеси», необходимо проверить возможность обнаружения этих примесей при помощи методики, описанной в частной статье; в противном случае необходимо разработать новую методику определения и внести предложение о пересмотре частной статьи. В зависимости от найденного содержания и предложенных предельных значений необходимо рассмотреть вопрос об идентификации и/или квалификации этих примесей.

Если испытание «Сопутствующие примеси» применимо для различных профилей примесей, то в сертификате анализа необходимо указывать только примеси с известным профилем для данного способа получения субстанции, за исключением случаев, когда производитель лекарственных средств использует активные субстанции с различными профилями примесей.

#### **Идентификация примесей (соотнесение пиков).**

Если для примеси в частной статье указано индивидуальное предельное значение, то обычно описывается способ ее идентификации — например, с использованием стандартного образца, образца хроматограммы или относительного удерживания. Организации, использующие субстанции для производства лекарственных средств, могут дополнительно идентифицировать примеси, отличные от идентифицируемых в частной статье. Так как Фармакопея не предусматривает использование для этих целей стандартных образцов, образцов хроматограмм или информации об относительном удерживании, кроме указанных в частной статье, такие организации должны использовать доступные научные подходы для идентификации примесей, отличных от идентифицируемых в частной статье.

#### **Новые примеси/специфицированные примеси с содержанием выше заданного предела.**

В случае если новый производственный процесс или изменение в утвержденном процессе ведут к возникновению новой примеси, необходимо выполнить условия общей статьи *Субстанции для фармацевтического использования* относительно идентификации и квалификации, а также проверить пригодность частной статьи для контроля такой примеси. Если методика определения примесей, описанная в частной статье, не подходит для соответствующего контроля такой примеси, необходимо разработать новую методику, указать критерий приемлемости и подать запрос на пересмотр частной статьи.

В случае если новый производственный процесс или изменение в утвержденном процессе ведут к увеличению содержания специфицированной примеси выше заданного предела, необходимо выполнить условия общей статьи *Субстанции для фармацевтического использования* относительно квалификации.

#### **Хроматографические методы.**

Общая статья 2.2.46. *Хроматографические методы разделения* касается различных аспектов контроля примесей.

На сайте *EDQM* ([www.pheur.org](http://www.pheur.org)) доступна информация о торговых названиях колонок, реактивов и оборудовании, которые рекомендуются для использования при усовершенствовании частных статей.

#### **ГЛОССАРИЙ (ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ)**

**Другие обнаруживаемые примеси** — потенциальные примеси с определенной структурой, обнаруживаемые испытанием, описанным в частной статье, но с недоказанным обычным содержанием выше предела идентификации в субстанциях, используемых при изготовлении лекарственных средств. Такие примеси являются неспецифицированными и ограничиваются общим критерием приемлемости.

**Идентифицируемая примесь** — любая примесь с установленной химической структурой.

**Квалификация** — процесс получения и оценки данных, на которых основывается биологическая безопасность индивидуальной примеси или данного профиля примесей при заданных (специфицированных) пределах.

**Неидентифицируемая примесь** — любая примесь, для которой структурная формула не установлена и которая определяется исключительно по качественным аналитическим характеристикам (например, относительное удерживание).

**Неспецифицированная примесь** — любая примесь, содержание которой ограничено общим критерием приемлемости и не имеет собственного специального критерия приемлемости.

**Неучитываемый предел** — в хроматографических тестах — незначительное содержание, при котором или ниже которого пики/сигналы не учитываются при расчете суммы примесей. Численное значение неучитываемого предела обычно совпадает со значением учитываемого предела.

**Номинальная концентрация** — концентрация, которая рассчитана на основании концентрации предписанного вещества сравнения с учетом предписанного поправочного коэффициента.

**Потенциальная примесь** — любая примесь, которая теоретически может возникнуть в ходе производственного процесса или при хра-

нении. Она может присутствовать либо отсутствовать в субстанции. Если известно, что потенциальная примесь определяется испытаниями, описанными в частной статье, но ее постоянное присутствие в субстанциях, используемых при изготовлении лекарственных средств, не доказано, то она включается в раздел «Примеси» в подраздел «Другие обнаруживаемые примеси» для информации.

**Предел идентификации** — предел, выше которого примесь должна быть идентифицирована.

**Предел квалификации** — предел, выше которого примеси должны быть квалифицированы.

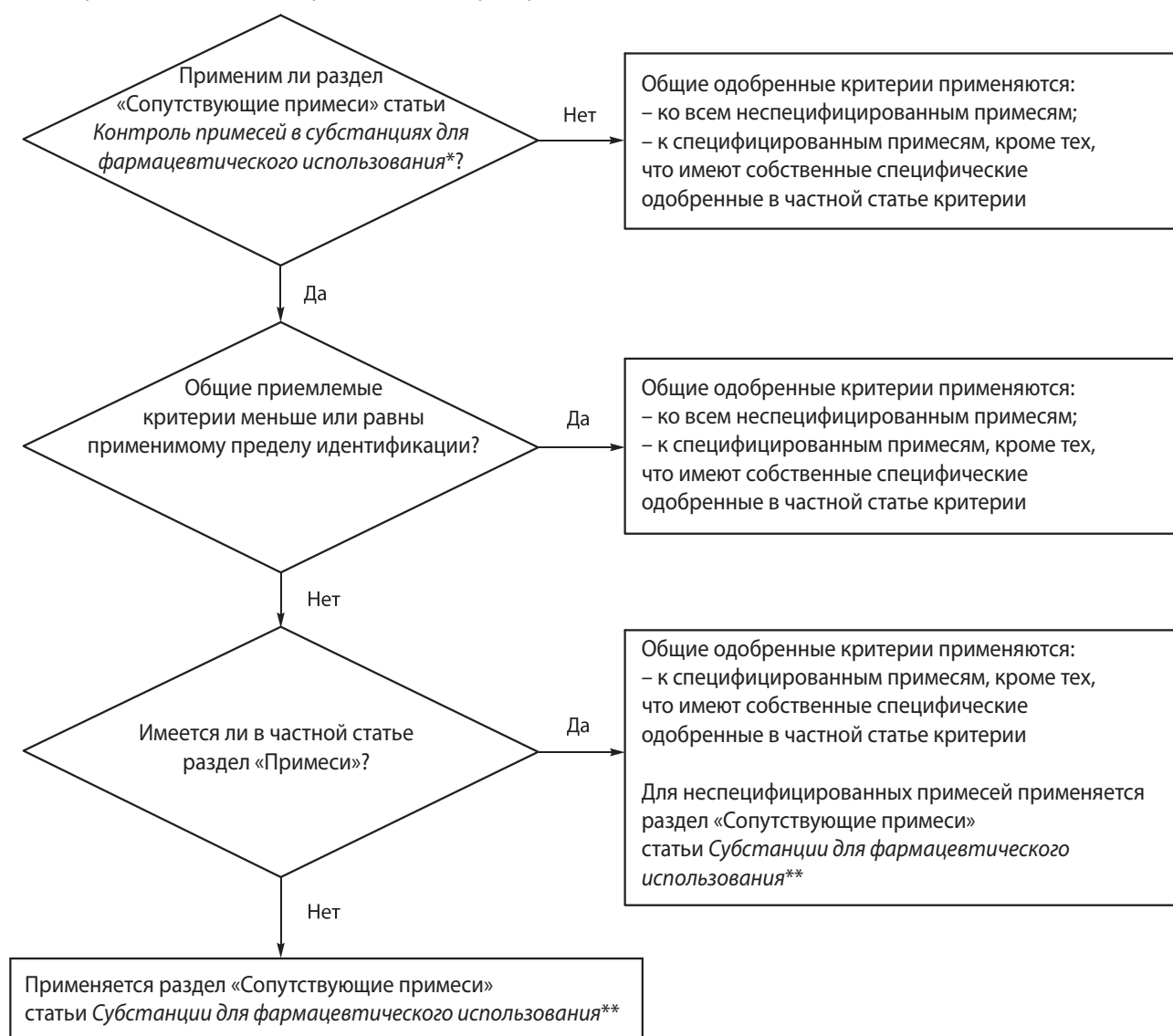


Рисунок 5.10.-1. Схема принятия решений для трактовки общих критериев приемлемости для «других» примесей в частных статьях.

\* Требования этого раздела применяются к активным субстанциям, за исключением биологических и биотехнологических продуктов; пептидов; олигонуклеотидов; радиофармацевтических препаратов; продуктов ферментации и полученных из них полусинтетических продуктов; неочищенных продуктов животного и растительного происхождения; лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья.

\*\* К разделу «Сопутствующие примеси» общей статьи *Субстанции для фармацевтического использования*:

- индивидуальный критерий приемлемости должен быть определен для любой примеси, которая может присутствовать в количествах выше предела идентификации;
- любая примесь с критерием приемлемости выше предела идентификации должна быть идентифицирована, если это возможно;
- любая примесь с критерием приемлемости выше предела квалификации должна быть квалифицирована.

**Примесь** — любой компонент субстанции для фармацевтического использования, химическая структура которого отличается от химической структуры субстанции.

**Сопутствующие примеси** — заголовок, используемый в частных статьях для общих испытаний по контролю органических примесей.

**Специфицированная примесь** — любая примесь, содержание которой в частных статьях индивидуально ограничено специальными критериями приемлемости. Специфицированная примесь может быть как идентифицируемой, так и неидентифицируемой.

**Учитываемый предел** — предел, выше которого примеси должны быть отражены в отчете об испытании.

## 5.11. РАЗДЕЛ «ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)» В ЧАСТНЫХ СТАТЬЯХ

В разделе «Общие сведения» указано, что информация раздела «Описание (Свойства)» носит рекомендательный характер. Для информации ниже приведены методики определения гигроскопичности, кристалличности и растворимости.

### ГИГРОСКОПИЧНОСТЬ

Методика используется для субстанций, которые выдерживают испытание «Потеря в массе при высушивании» или «Вода», указанные в частной статье. Она позволяет определить степень гигроскопичности.

В предварительно взвешенный ( $m_1$ ) стеклянный сосуд (внешний диаметр — 50 мм, высота — 15 мм) с подходящей пробкой помещают испытуемый образец в количестве, указанном в испытании «Потеря в массе при высушивании» или «Вода», и взвешивают ( $m_2$ ). Открытый сосуд помещают в эксикатор при температуре 25°C, содержащий насыщенный раствор аммония хлорида или аммония сульфата, либо в климатическую камеру при температуре (25±1)°C и относительной влажности (80±2)%. Выдерживают в течение 24 ч. Сосуд укупоривают пробкой и взвешивают ( $m_3$ ).

Увеличение в массе в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \cdot 100$$

Полученные результаты трактуют следующим образом:

— *расплывается на воздухе*: абсорбирует достаточное количество воды для образования жидкости;

— *очень гигроскопичен*: увеличение в массе равно или более 15%;

— *гигроскопичен*: увеличение в массе менее 15% и равно или более 2%;

— *слегка гигроскопичен*: увеличение в массе менее 2% и равно или более 0,2%.

### КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Методика используется для выявления кристаллической природы испытуемого образца.

Несколько кристаллов испытуемого образца в минеральном масле помещают на чистое предметное стекло и просматривают с использованием поляризационного микроскопа. Кристаллические частицы проявляют двойное лучепреломление и зоны поглощения при вращении предметного столика микроскопа.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Для проведения испытания используют не более 111 мг испытуемого образца (для каждого растворителя) и не более 30 мл каждого растворителя.

#### Процесс растворения.

Энергично встряхивают в течение 1 мин и выдерживают при температуре (25,0±0,5)°C в течение 15 мин. Если испытуемый образец не полностью растворился, повторяют встряхивание в течение 1 мин и выдерживают при температуре (25,0±0,5)°C в течение 15 мин.

#### Методика.

100 мг тонко измельченного (90) испытуемого образца помещают в пробирку (внутренний диаметр — 16 мм, длина — 160 мм) с пробкой, прибавляют 0,1 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается *очень легко растворимым*.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 0,9 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается *легкорастворимым*.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 2,0 мл растворителя и проводят процесс растворения. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается *растворимым*.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 7,0 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается *умеренно растворимым*.

Если испытуемый образец растворился не полностью, 10 мг тонко измельченного (90) испытуемого образца помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается *малорастворимым*.



Если испытуемый образец растворился не полностью, 1 мг тонко измельченного (90) испытуемого образца помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается *очень мало растворимым*.

## 5.12. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

*Раздел приводится для информации.*

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Термин «стандартный образец» применяется в данной статье как обобщенное понятие, включающее стандартные вещества, стандартные препараты и эталонные спектры.

Стандартные образцы необходимы для проведения адекватного контроля качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственных средств.

Стандартные образцы утверждаются в установленном порядке, а их пригодность для последующего применения проверяется согласно предписанной программе. Необходимость использования стандартного образца предусматривается в фармакопейной статье или нормативном документе по контролю качества. Если в частной или общей статье указан стандартный образец Европейской Фармакопеи (# или другой подходящий стандартный образец), то только он принимается за официальный стандарт, т.е. единственно надежный в спорных случаях эталон.

Ниже даны определения стандартным материалам и аттестованным стандартным материалам.

В некоторых частях данной статьи приводится подробная информация о химических стандартных образцах. Общие принципы для биологических стандартных препаратов приводятся ниже, однако подробная информация по применению, нормированию и программам переконтроля не включается в связи с различной природой и зачастую сложностью сравнения с химическими стандартными образцами. Для стандартных образцов пептидов и белков в некоторых случаях требуется особый подход, особенно для количественного определения; в данной статье такая информация не приводится.

### 2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

*Первичный стандартный образец.* Стандартный образец, обладающий подходящими свойствами для целенаправленного использования, проверка пригодности которого осуществляется без сравнения с существующим стандартным образцом.

*Вторичный стандартный образец.* Стандартный образец, утвержденный путем сравнения с первичным стандартным образцом.

*Международный стандартный образец.* Международный стандартный образец — это первичный стандартный образец, который определяет Международную Единицу. Эквивалентность международного стандартного образца в Международных Единицах устанавливается Всемирной Организацией Здравоохранения.

*Стандартный образец Европейской Фармакопеи.* Стандартный образец, утвержденный и одобренный Европейской Фармакопейной Комиссией.

*Фармакопейный стандартный образец (ФСО).* Вещество или смесь веществ, предназначенные для использования как указано в частной или общей статье Фармакопеи. Фармакопейные стандартные образцы — это первичные стандартные образцы. Исключение составляют такие фармакопейные стандартные образцы (особенно антибиотики), активность которых выражается в Международных Единицах, и которые, являясь вторичными стандартными образцами, относятся к международным стандартным образцам.

*Биологический стандартный препарат (БСП).* Вещество или смесь веществ, предназначенные для использования как указано в частной или общей статье Фармакопеи. Биологические стандартные препараты — это либо вторичные стандартные образцы, активность которых выражается в Международных Единицах, либо первичные стандартные образцы, которые могут использоваться для определения Европейской Фармакопейной Единицы. Могут использоваться и другие подходящие единицы измерения, например, вирусный титр или число бактерий.

*Стандартный материал (СМ).* Материал или вещество, одно или более свойств которых в достаточной мере однородны и установлены, чтобы использоваться для оценки прибора, методики измерения или материалов.

*Аттестованный стандартный материал (АСМ).* Стандартный материал, сопровождаемый сертификатом качества, одно или более свойств которого аттестуются процедурой, устанавливающей их прослеживаемость по отношению к точному значению единицы, в которой это свойство выражается, и для которого каждое значение, указанное в сертификате, сопровождается неопределенностью с установленным уровнем достоверности.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** фармакопейные стандартные образцы необходимо отличать от стандартных материалов и аттестованных стандартных материалов, которые могут использоваться в некоторых случаях в различных аналитических методиках для оценки количественных результатов. Применение стан-

дартных материалов необходимо или рекомендовано в частных или общих статьях Фармакопеи в основном для калибровки и контроля удовлетворительной эффективности приборов.

Специфичность фармакопейных стандартных образцов была официально признана во введении Руководства ИСО 34 — *Общие требования к компетентности производителей стандартных материалов (Второй выпуск, 2000)*.

### 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартные образцы используются для идентификации, в испытаниях на чистоту и при количественном определении субстанций для фармацевтического использования и лекарственных средств. Стандартные образцы должны соответствовать непосредственному назначению; они не обязательно должны быть пригодны для других целей. Если стандартные образцы используются для целей, отличных от тех, для которых они были созданы, их пригодность должна быть установлена. Установленное значение любого показателя стандартного образца пригодно только для предписанного использования и не является обязательным для других целей.

Стандартные образцы с установленным содержанием/активностью для количественного определения фармацевтической субстанции могут быть пригодны для количественного определения содержания данной субстанции в лекарственном средстве при соблюдении следующих условий:

- применим хроматографический метод количественного определения фармацевтической субстанции, описанный в частной статье;
- подтверждена применимость данного метода для конкретного лекарственного средства (отсутствие взаимодействий и других мешающих влияний);
- любая пробоподготовка образца (например, экстракция) валидирована для конкретного лекарственного средства;
- использование стандартных образцов утверждено компетентным уполномоченным органом.

Стандартные образцы используются для определения содержания компонентов в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на основе лекарственного растительного сырья. Это могут быть: непосредственно активные вещества; маркеры, используемые для количественного определения; экстракты. Создание стандартных образцов, представляющих собой экстракты, осуществляется с использованием образцов активных веществ или маркеров с известными характеристиками.

Как правило, стандартные образцы поставляются в соответствующих количествах для не-

медленного использования после вскрытия контейнера. За использование стандартных образцов в других условиях ответственность несет аналитик. Если закрытый контейнер хранится в рекомендуемых условиях, он остается пригодным в течение срока годности данной серии. Например, информация о номерах серий стандартных образцов Европейской Фармакопеи имеется в каталоге Европейского управления по качеству лекарственных средств и здравоохранению при Совете Европы (*European Directorate for the Quality of Medicines (Council of Europe)*). Хранение растворов стандартных образцов не рекомендуется за исключением случаев, когда предварительно подтверждена их пригодность для использования.

*Вторичные стандартные образцы.* Вторичные стандартные образцы могут быть использованы для рутинного контроля качества во всех случаях, описанных выше для первичных стандартных образцов, при условии их утверждения по первичному стандартному образцу. Вторичные стандартные образцы предназначены для сокращения использования первичных стандартных образцов, требующих более тщательного описания и оценки и доступных в ограниченном количестве. Вторичные стандартные образцы используются в тех же целях, что и первичные стандартные образцы, по которым они утверждены.

### 4. СОЗДАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

#### 4-1. ПЕРВИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ

Для подтверждения пригодности использования веществ или препаратов в качестве первичных стандартных образцов используются различные аналитические методики. Для фармацевтических субстанций и их примесей обычно применяется значительная часть следующих программ испытаний:

— Описание вещества (структурное описание) с помощью подходящих химических характеристик, таких как: структурная формула, эмпирическая формула и молекулярная масса. При этом могут быть использованы различные методы, включая:

- спектрометрию ядерного магнитного резонанса;
- масс-спектрометрию;
- инфракрасную спектрометрию;
- элементный анализ.

— Определение чистоты:

- определение содержания органических примесей подходящим методом разделения или спектрометрическим методом;
- определение содержания воды;
- определение содержания остаточных растворителей;
- определение потери в массе при высушивании, которое может в некоторых случа-

ях заменить определение воды и остаточных растворителей;

– определение неорганических примесей (тяжелые металлы, сульфатная зола, атомная спектрометрия, спектрометрия индуктивно связанной плазмы, рентгеновская флуоресценция); результаты не используются при количественном определении устанавливаемого содержания основного компонента, за исключением значительного влияния на это содержание;

– определение чистоты абсолютным методом (например, дифференциальная сканирующая калориметрия или фазовая растворимость; результаты этих определений используются для подтверждения результатов, полученных с использованием методов разделения; они не используются при количественном определении устанавливаемого содержания основного компонента).

Для использования первичных химических стандартных образцов в количественном анализе устанавливаемое содержание основного компонента обычно рассчитывают исходя из значений, полученных при определении примесей (органические примеси, неорганические примеси, вода и остаточные растворители), используя принцип материального баланса; могут использоваться и другие пригодные методы.

Отчет о создании стандартного образца готовится и утверждается уполномоченным лицом.

#### **4-2. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ**

Испытуемые стандартные образцы проверяются с использованием большого количества аналитических методов. Рамки испытаний и число привлеченных лабораторий зависят от предназначения стандартного образца. Если не установлено иного, обычно необходимо соответствие частной статье.

При проведении совместного лабораторного испытания в ходе установления физико-химических характеристик стандартного образца, каждым участником должен быть представлен протокол испытания. Только обоснованные результаты, указанные в протоколах, используются для установления количественного содержания основного компонента или для какого-либо другого подтверждения пригодности.

Для химических стандартных образцов обычно используются подходящие части приведенной ниже программы.

##### **4-2-1. Подлинность (идентификация).**

Серия, отобранная при обычном производстве субстанции, является удовлетворительной при использовании в качестве стандартного образца. Она должна выдерживать требования частной статьи. Для первой серии проводится полное структурное описание.

##### **4-2-2. Испытание на сопутствующие примеси.**

Стандартный образец, соответствующий примеси, характеризуется показателями «подлинность» и «чистота». В случае использования стандартного образца для определения содержания заданной примеси предпочтительно, чтобы содержание этой примеси в стандартном образце составляло не менее 95,0 %; если пределы не указываются, содержание принимается за 100,0 %; такое приближенное значение допустимо, если оно не будет оказывать существенного влияния на определение примесей. Если такое минимальное содержание не может быть получено, используют заявленное процентное содержание примеси в стандартном образце.

Если примесь недоступна в достаточном для получения стандартного образца количестве, используются следующие подходы:

– приготовление стандартного образца, который содержит смесь основного компонента (компонентов) и примеси или примесей;

– приготовление стандартного образца, содержащего смесь специфических примесей.

Поскольку такая смесь используется и для определения содержания данной примеси, содержание примеси в стандартном образце устанавливается при помощи стандартных методов разделения, а полученное значение приписывается стандартному образцу.

##### **4-2-3. Количественное определение.**

4-2-3-1. *Химический метод количественного определения.* Если стандартный образец используют для количественного определения фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества, рамки испытания такого стандартного образца расширяются. В общем случае несколько привлеченных и совместно работающих лабораторий испытывают предложенную субстанцию и выдают детализированный протокол испытаний. Полученные результаты используют для расчета устанавливаемого содержания. В случае использования селективного метода количественного определения особенно важно определить содержание примесей в стандартном образце; при этом лучше всего использовать дополнительные аналитические научно-обоснованные методы, включая, где это возможно, абсолютные методы определения (# абсолютный метод основан на использовании только фундаментальных физических постоянных и/или универсальных величин (молярная масса, атомное число, стехиометрические коэффициенты)).

Если стандартные образцы требуются для методов количественного определения, не включающих хроматографию (например, колориметрии или спектрофотометрии в ультрафиолетовой области), то должна быть проверена относительная реакционная способность или относительное поглощение примесей, присутствующих в стандартизируемой субстанции, чтобы

удостовериться, что эти характеристики значительно не отличаются от таковых для основного компонента.

Протокол испытаний обычно содержит следующие показатели:

- определение содержания воды (или потеря в массе при высушивании);

- определение содержания органических примесей (включая остаточные растворители) с использованием предписанных методов разделения;

- по возможности, определение процентного содержания основного компонента с использованием абсолютного метода; это подтверждающее определение не обязательно выполняется всеми участниками, и полученные результаты не будут использоваться для расчета устанавливаемого содержания.

Протокол также содержит испытания пригодности системы и критерии приемлемости для каждого из выполненных испытаний.

Если не указано иное, установленное содержание для субстанции или препарата принимается таким, как указано на контейнере ('as is' — «как есть»), и стандартный образец не требует высушивания перед использованием. Для стандартных образцов, используемых при количественном определении и приготовленных путем лиофилизации, содержание чистой субстанции указывается в миллиграммах или в Международных Единицах на контейнер.

**4-2-3-2. Микробиологический метод количественного определения.** Прежде всего стандартный образец для микробиологического метода количественного определения проверяют на соответствие требованиям частной статьи. В случае получения удовлетворительных результатов проводится совместное (с привлечением нескольких участников) количественное определение микробиологическим методом с использованием международного стандартного образца. Результат выражается в Международных Единицах. Если отсутствует международный стандартный образец, используются Европейские Фармакопейные Единицы. Установленная активность рассчитывается исходя из результатов объединенного испытания. Применяются различные валидационные критерии согласно обычным статистическим методикам (5.3). Установленная активность с доверительным интервалом рассчитывается на основании статистически достоверных результатов.

**4-2-3-3. Количественное определение компонентов в лекарственном растительном сырье и в лекарственных средствах на основе лекарственного растительного сырья.** Рамки испытаний стандартных образцов, используемых в частных статьях на лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья, варьируют в зависимости от типа этих стандартных образцов.

- Активные вещества или маркеры оцениваются по показателям подлинности и чистоты; значение количественного содержания устанавливается независимо от чистоты.

- Экстракт используется в качестве стандартного образца, если отсутствует достаточное количество соответствующего активного вещества или маркера. Установленное содержание для экстракта рассчитывают по результатам количественного определения, полученным при совместном определении разными лабораториями, с использованием образца активного вещества или маркера с известными характеристиками.

#### **4-2-4. Отчет о создании стандартного образца.**

Подготовленный отчет о создании стандартного образца содержит результаты исследований, полученные при его разработке, а также информацию об использовании стандартного образца. В отчете по химическому методу количественного определения стандартного образца указывают установленное содержание с его логическим обоснованием. Рассчитывают неопределенность установленного содержания, и если эта неопределенность меньше предписанной величины, которая обоснованно является незначительной по отношению к критериям приемлемости для количественного определения, то результаты испытаний принимают. В противном случае могут быть проведены повторные испытания (целиком или частично) либо расширены пределы количественного содержания фармацевтической субстанции. Неопределенность полученного установленного содержания не приводится как часть информации, предоставляемой со стандартным образцом, так как точность метода и неопределенность установленного содержания для стандартного образца учитываются при установлении предела (пределов) в частной статье.

#### **4-3. ВТОРИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ**

Вторичный стандартный образец должен проявлять те же значимые для испытания (испытаний) свойства, что и первичный стандартный образец. Объем испытаний вторичного стандартного образца не такой большой, как требуется при создании первичного стандартного образца. Вторичный стандартный образец утверждается путем сравнения с первичным стандартным образцом.

#### **Идентификация.**

- Для использования в абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области: полосы поглощения соответствуют по расположению и относительной величине полосам поглощения первичного стандартного образца.

- Для использования в методах разделения: расстояние, пройденное веществом (тонкослойная хроматография, электрофорез), время миграции вещества (капиллярный электрофорез)

и время удерживания (газовая или жидкостная хроматография) для вторичного стандартного образца соответствуют таковым для первичного стандартного вещества.

#### **Испытание на чистоту.**

Для использования в методах разделения: требования такие же, как для идентификации, но при использовании для количественных расчетов должно быть установлено содержание, соответствующее аналитическому сигналу, полученному при использовании первичного стандарта.

#### **Количественное определение.**

Для вторичных стандартных образцов количественное определение проводят относительно первичных стандартных образцов с установленным содержанием или активностью. Свойство, величину которого необходимо установить для вторичного стандартного образца, должно быть близким по значению этому же свойству первичного стандартного образца, с которым сравнивается вторичный стандартный образец. Количество независимых повторных определений, так же как и применяемые критерии приемлемости, заранее определены.

### **5. ПРОИЗВОДСТВО, МАРКИРОВКА, ХРАНЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ**

#### **5-1. ПРОИЗВОДСТВО**

Все производственные операции осуществляются в соответствии с существующими нормами надлежащей практики, для того чтобы гарантировать прослеживаемость и сохранность стандартного образца. Производственная документация включает информацию относительно упаковки, маркировки и хранения. Для обеспечения сохранности стандартных образцов их помещают в контейнеры при соблюдении соответствующих условий наполнения и укупорки. Применяемые для этих целей контейнеры могут быть одноразового или многоразового использования; при этом для уменьшения риска разложения, контаминации или попадания воды более предпочтительны одноразовые контейнеры.

#### **5-2. МАРКИРОВКА**

Маркировка включает название стандартного образца, название поставщика, номер серии, а также любую другую информацию, необходимую для правильного использования стандартного образца. Если стандартный образец используется для количественного определения, дополнительно указывают:

- установленное процентное содержание;
- либо концентрацию химического вещества в миллиграммах или миллилитрах на контейнер;
- либо установленную активность (для биологического или микробиологического метода

количественного определения) в единицах активности на миллиграмм или на контейнер.

Маркировка стандартных образцов содержит дату переконтроля или дату истечения срока годности. Для стандартных образцов Европейской Фармакопеи дату переконтроля или дату истечения срока годности не приводят, так как в плане переконтроля (см. ниже) предусмотрен контроль непрерывной пригодности стандартных образцов для использования.

#### **Пояснительный листок (вкладыш).**

Дополнительно может предоставляться сопроводительный пояснительный листок (вкладыш), содержащий информацию, необходимую для правильного использования стандартного образца. Пояснительный листок считается частью маркировки. Если это указано в частной статье, пояснительный листок содержит хроматограмму.

### **5-3. ХРАНЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ**

Стандартные образцы должны храниться и распространяться в условиях, гарантирующих наилучшую стабильность.

#### **Стандартные образцы Европейской Фармакопеи.**

Стандартные образцы Европейской Фармакопеи главным образом хранятся в помещениях с контролируемым температурным режимом при температуре  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ . Однако ряд стандартных образцов, которые являются относительно нестабильными, хранятся при температуре  $(-20 \pm 5)^\circ\text{C}$ ; клеточные культуры — в жидком азоте (при температуре  $-180^\circ\text{C}$ ); или, в некоторых случаях (например, препараты живых вирусов) — при температуре  $(-80 \pm 10)^\circ\text{C}$ .

Для минимизации риска повреждения при транспортировке используют специальную упаковку.

Стандартные образцы, которые обычно хранятся при температуре  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ , отправляются обычной почтой, так как кратковременное отклонение от температурных условий долговременного хранения для таких образцов не опасно. Стандартные образцы, хранящиеся при температуре  $-20^\circ\text{C}$ , упаковываются в контейнеры со льдом и отправляются экспресс-почтой. Стандартные образцы, хранящиеся при температуре  $-80^\circ\text{C}$  или в жидком азоте, упаковываются в контейнеры с «сухим льдом» и отправляются экспресс-почтой.

### **6. ПЛАН ПЕРЕКОНТРОЛЯ**

Система переконтроля разработана и выполняется для гарантирования непрерывной пригодности стандартных образцов для использования. Обычно в плане переконтроля учитывают известные физико-химические свойства и данные по стабильности стандартного образца. Стандартные образцы периодически проверяют на стабильность

при хранении. Программа мониторинга призвана обнаруживать любые признаки разложения на ранней стадии с использованием соответствующих аналитических методик. Используемые методы должны быть выбраны из уже использованных в процессе создания стандартных образцов.

Периодичность и полнота переконтроля стандартных образцов зависят от ряда следующих факторов:

- стабильность;
- контейнер и система укупоривания;
- условия хранения;
- гигроскопичность;
- физическое состояние;
- предполагаемое использование;
- однократное или многократное использование.

Стандартные образцы обычно представляют собой порошки, в некоторых случаях — растворы. Предпочтительно, чтобы стандартные образцы были представлены в контейнере для однократного использования. Если стандартные образцы представлены в контейнерах для многократного использования, переконтроль гигроскопичных или чувствительных к кислороду веществ может проводиться чаще. Методы испытаний включают определение воды и продуктов распада (если они известны). Период переконтроля может быть уве-

личен при наличии обоснованных данных. Максимально допустимое отклонение от установленного содержания должно быть заранее определено; в случае его превышения серию необходимо перепроверить или заменить.

#### **Стандартные образцы Европейской Фармакопеи.**

Программа мониторинга Европейского управления по качеству лекарственных средств и здравоохранению при Совете Европы (*EDQM*) включает набор следующих испытаний, отличающихся быстротой, чувствительностью и применимостью для малых количеств:

- определение воды, потеря в массе при высушивании и/или термогравиметрический анализ;
- расчет содержания примесей с использованием методов разделения;
- в некоторых случаях — определение молярной чистоты с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии;
- применение других специфических испытаний для определения примесей.

Любые обнаруженные значимые различия, выявленные последним испытанием, ведут к более тщательному изучению серии и, в случае необходимости, к созданию новой серии.

## #6. ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Нормы и требования раздела # 6 применяются к экстемпоральным лекарственным средствам, т.е. приготовленным в условиях аптек по рецептам врачей либо требованиям учреждений здравоохранения, а также в порядке внутриаптечной заготовки.

### #6.1. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

#### #6.1.1. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Жидкие лекарственные средства в условиях аптеки изготавливают следующими методами: массо-объемным, по массе и по объему с

соответствующим выражением концентраций (м/об, м/м, об/об). В таблице #6.1.1.-1 приведены примеры обозначения концентраций фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (далее — веществ) в жидких лекарственных средствах в прописях рецептов (требований) и методы их изготовления.

Массо-объемным методом изготавливают:

- водные и водно-спиртовые растворы твердых веществ;
- водные и водно-спиртовые суспензии с содержанием твердых веществ до 3 %;
- растворы водорода пероксида, изготовленные из 30 % раствора водорода пероксида.

При изготовлении жидких лекарственных средств массо-объемным методом используют мерную посуду, градуированную на «налив» (мерные колбы, цилиндры, стаканы, мензурки, градуированные пробирки) и на «вылив» (аптечные бюретки, каплемеры и пипетки) и откалиброванную в соответствии с нормативными документами.

Методом по массе изготавливают:

- растворы твердых и жидких веществ в вязких и летучих растворителях, дозируемых по массе;

Таблица #6.1.1.-1

Обозначение концентрации веществ	Пример	Метод изготовления
В процентах (%)	<i>Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2 % — 200 ml</i>	массо-объемный
	<i>Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 2 % — 50,0</i>	по массе
	<i>Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 2 % — 200 ml</i>	по объему
Раздельное перечисление веществ и растворителя	<i>Rp.: Natrii bromidi 4,0 Aquae purificatae 200 ml</i>	массо-объемный
	<i>Rp.: Camphorae 1,0 Olei Helianthi 49,0</i>	по массе
	<i>Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml Aquae purificatae 196 ml</i>	по объему
С указанием растворителя до заданного объема или массы	<i>Rp.: Natrii bromidi 4,0 Aquae purificatae ad 200 ml</i>	массо-объемный
	<i>Rp.: Camphorae 1,0 Olei Helianthi ad 50,0</i>	по массе
	<i>Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml Aquae purificatae ad 200 ml</i>	по объему
С указанием соотношения массы или объема растворяемого вещества и объема или массы раствора	<i>Rp.: Solutionis Natrii bromidi ex 4,0 — 200 ml (seu 1:50 — 200 ml)</i>	массо-объемный
	<i>Rp.: Solutionis Camphorae oleosae ex 1,0 — 50,0 (seu 1:50)</i>	по массе
	<i>Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici ex 4 ml — 200 ml (seu 1:50 — 200 ml)</i>	по объему

Примечания:

1. При массо-объемном методе изготовления обозначение концентрации, например, 1:10 или 1:20, означает содержание вещества по массе (г) в указанном объеме изготавливаемого жидкого лекарственного средства (мл), то есть для получения жидкого лекарственного средства следует взять 1 г вещества и растворителя до получения 10 мл или 20 мл раствора.
2. При изготовлении методом по массе обозначение концентрации 1:10 или 1:20 означает содержание вещества по массе (г) в указанной массе жидкого лекарственного средства (г), то есть для получения жидкого лекарственного средства следует взять 1 г вещества и 9 г или 19 г растворителя.
3. При изготовлении методом по объему обозначение концентрации 1:10 или 1:20 означает содержание вещества по объему (мл) в указанном объеме лекарственного средства (мл), то есть для получения жидкого лекарственного средства следует взять 1 мл вещества и растворителя до получения 10 мл или 20 мл раствора.
4. Отклонение общего объема или массы жидкого лекарственного средства от указанного в прописи рецепта (требования) не должно превышать норму допустимого отклонения, указанного в статье 6.3.2.

– суспензии с содержанием твердых веществ 3 % и более и эмульсии;

– гомеопатические жидкие лекарственные средства.

Кроме того, по массе дозируют:

– жидкости вязкие (жирные и минеральные масла, глицерин, полиэтиленгликоли, полиэтиленоксиды, силиконовые жидкости);

– жидкости летучие (диметилсульфоксид, масло терпентинное очищенное, метилсалицилат, эфир, хлороформ, масла эфирные и другие);

– жидкости с плотностью, значительно отличающейся от плотности воды очищенной (бензилбензоат, валидол, винилин, деготь березовый, ихтиол, кислота молочная, эфирные масла, масло терпентинное очищенное, метилсалици-

Таблица #6.1.1.-2

## Перечень стандартных спиртовых растворов

№	Наименование	Состав спиртового раствора
1.	Бриллиантового зеленого 1 % и 2 % раствор	Бриллиантовый зеленый — 1 г или 2 г <i>Этиловый спирт 60 %*</i> — до 100 мл
2.	Йода 1 % и 2 % раствор	Йод — 10 г или 20 г <i>Этиловый спирт 96 %</i> — до 1000 мл
3.	Йода 5 % раствор	Йод — 50 г Калия йодид — 20 г Вода очищенная и <i>этиловый спирт 95 % (1:1, об/об)</i> — до 1000 мл
4.	Йода 10 % раствор	Йод — 100 г <i>Этиловый спирт 95 %</i> — до 1000 мл
5.	Кислоты борной 0,5 %, 1 %, 2 % и 3 % раствор	Кислота борная — 5 г, 10 г, 20 г и 30 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 1000 мл
6.	Кислоты салициловой 1 % и 2 % раствор	Кислота салициловая — 10 г и 20 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 1000 мл
7.	Кислоты салициловой и левомицетина поровну по 2 % раствор	Кислота салициловая — 2 г Хлорамфеникол — 2 г <i>Этиловый спирт 95 %</i> — до 100 мл
8.	Левомицетина 0,25 %, 1 %, 3 % и 5 % раствор	Хлорамфеникол — 0,25 г, 1 г, 3 г и 5 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 100 мл
9.	Левомицетина 2 % и новокаина 1 % раствор	Хлорамфеникол — 2 г Прокаина гидрохлорид — 1 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 100 мл
10.	Меновазин	Ментол рацемический — 2,5 г Прокаина гидрохлорид — 1 г Бензокаин — 1 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 100 мл
11.	Ментола 1 % и 2 % раствор	Ментол рацемический — 10 г и 20 г <i>Этиловый спирт 90 %</i> — до 1000 мл
12.	Метиленового синего 1 % раствор	Метилтиониния хлорид — 10 г <i>Этиловый спирт 95 %</i> — 600 мл Вода очищенная — 400 мл
13.	Новокаина 2 % и кислоты борной 3 % раствор	Прокаина гидрохлорид — 2 г Кислота борная — 3 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 100 мл
14.	Водорода пероксида 1,5 % раствор	Водорода пероксида 3 % раствор — 50 мл <i>Этиловый спирт 95 %</i> — 50 мл
15.	Резорцина 1 % и 2 % раствор	Резорцин — 10 г и 20 г Натрия метабисульфит — 1 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 1000 мл
16.	Танина 4 % раствор	Танин — 40 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 1000 мл
17.	Фурацилина раствор 1:1500	Нитрофурал — 1 г <i>Этиловый спирт 70 %</i> — до 1500 мл
18.	Цитраля 1 % раствор	Цитраль — 1 г <i>Этиловый спирт 96 %</i> — до 100 мл

\* — здесь и далее курсивом отмечены субстанции, описанные в частных статьях Фармакопеи.



лат, нитроглицерин, 30 % раствор водорода пероксида и другие).

*Методом по объему изготавливают:*

- растворы спирта этилового различной концентрации;
- растворы кислоты хлористоводородной, хлоргексидина биглюконата и стандартные фармакопейные растворы (кроме растворов пергидроля) (см. таблицу #6.1.1.-8).

Кроме того, по объему дозируют:

- воду очищенную и воду для инъекций;
- водные растворы веществ (в том числе сахарный сироп, сироп алтея и другие);
- лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья (настойки, жидкие экстракты, адонизид и другие).

В случае если требуется установить объем жидкости, прописанной в рецепте (требовании) и дозируемой по массе, или массу жидкости, прописанной в рецепте (требовании) и дозируемой по объему, используются значения их плотности, указанные в частных фармакопейных статьях или документах, подтверждающих качество лекарственного средства (сертификат качества предприятия-производителя или протокол испытаний испытательной лаборатории).

При изготовлении водных растворов для инъекций, глазных жидких лекарственных средств и концентрированных растворов, содержащих в составе глюкозу моногидрат, пересчет ее количества проводят с учетом содержания кристаллизационной воды. Для изготовления жидких лекарственных средств гигроскопичные вещества могут использоваться в виде концентрированных растворов (например, 50 % раствор кальция хлорида гексагидрата).

Спиртовые растворы веществ, при отсутствии указания в рецепте (требовании) концентрации этилового спирта, изготавливают в соответствии с таблицей #6.1.1.-2.

Если в рецепте (требовании) не указан растворитель, изготавливают водный раствор. Под названием «вода» при отсутствии особых указаний понимают воду очищенную. Под названием «спирт» понимают этиловый спирт. При отсутствии указаний о концентрации спирта в рецепте (требовании) используют этиловый спирт 90 %, за исключением стандартных спиртовых растворов, указанных в таблице #6.1.1.-2. Под названием «эфир» понимают эфир диэтиловый. Под названием «глицерин» понимают глицерин 85 % (плотность около 1,223—1,233 г/см<sup>3</sup>).

#### **ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

В асептических условиях изготавливают: растворы для инъекций и инфузий; растворы для орошений; жидкие лекарственные средства для новорожденных детей и детей до одного года; жидкие лекарственные средства, содержащие антибиотики и другие антимикробные вещества, предназначенные для нанесения на ра-

невые и ожоговые поверхности; глазные капли, глазные примочки; концентрированные растворы, в том числе гомеопатические разведения; ароматные воды.

#### **ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАСТВОРЕНИЯ И СМЕШИВАНИЯ ВЕЩЕСТВ**

При изготовлении жидких лекарственных средств с водной дисперсионной средой в первую очередь отмеривают рассчитанный объем воды (воды очищенной, воды для инъекций или воды ароматной), в котором последовательно растворяют твердые вещества с учетом растворимости и возможного их взаимодействия.

Первыми в отмеренном объеме воды растворяют вещества списка А, затем списка Б и далее общего списка с учетом их растворимости.

Для повышения растворимости веществ их предварительно измельчают, в процессе изготовления нагревают с учетом их физико-химических свойств и перемешивают.

При использовании малорастворимых или практически нерастворимых веществ может использоваться получение растворимых производных (комплексобразование, образование растворимых солей) и солюбилизация.

Изготовленный раствор освобождают от механических включений (процеживание или фильтрование). Для очистки изготовленного раствора от различных нерастворимых механических включений его процеживают с помощью стеклянной воронки через небольшой тампон ваты или несколько слоев марли либо фильтруют через бумажный фильтр с подложенным комочком ваты или через стеклянный фильтр. Процеживание (фильтрование) производится в заранее подготовленный контейнер.

Твердые вещества могут быть введены в состав лекарственной формы в виде заранее приготовленных жидких лекарственных средств и концентрированных растворов (таблицы #6.1.1.-3, #6.1.1.-4, #6.1.1.-5), прибавляемых после растворения твердых веществ и процеживания (фильтрования) раствора.

В случае если в состав жидкого лекарственного средства входят другие жидкие лекарственные средства, их прибавляют к водному раствору в следующей последовательности:

- водные нелетучие и непахучие жидкости;
- иные нелетучие жидкости, смешивающиеся с водой;
- водные летучие жидкости;
- жидкие лекарственные средства, содержащие этанол, согласно таблице #6.1.1.-6, в порядке возрастания его концентрации;
- летучие и пахучие жидкости.

При изготовлении растворов с использованием вязких и летучих растворителей непосредственно в сухой контейнер для отпуска отвешивают фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, затем отвешивают растворитель (спирт отмеривают).

При использовании вязких растворителей (глицерин, масла) применяют нагрева-

ние с учетом физико-химических свойств веществ.

При растворении веществ в спирте с концентрацией до 70 % (об/об) раствор нагревают только в случае необходимости и с соблюдением мер предосторожности. При использовании спирта с концентрацией выше 70 % (об/об) нагревание растворов не допускается.

Таблица #6.1.1.-3

Перечень рекомендованных для использования в аптеке концентрированных растворов и жидких лекарственных средств

№	Наименование	Концентрация, % (разведение)	Срок годности (сутки) при температуре хранения	
			не выше 25°C	от 2°C до 8°C
1.	Аммония хлорид	20	15	—
2.	Гексаметилентетрамин <sup>1</sup>	10, 20, 40	20	—
3.	Глюкоза безводная	5	2	—
4.	Глюкоза безводная	10, 20, 40, 50	4	10
5.	Димексид	—	*	*
6.	Калия бромид <sup>1</sup>	20	20	—
7.	Калия йодид <sup>1</sup>	20	15	—
8.	Кальция хлорид гексагидрат	5, 10, 20	10	—
9.	Кальция хлорид гексагидрат	50	30	—
10.	Кислота аскорбиновая <sup>1</sup>	5	5	—
11.	Кислота хлористоводородная <sup>2</sup>	10 (1:10)	30	—
12.	Кофеин-натрия бензоат	5	7	15
13.	Кофеин-натрия бензоат	20	20	—
14.	Магния сульфат	10, 25, 50	15	—
15.	Натрия бензоат	10	20	—
16.	Натрия бромид <sup>1</sup>	20	20	—
17.	Натрия гидрокарбонат	5	4	10
18.	Натрия салицилат <sup>1</sup>	40	20	—
19.	Настойка валерианы <sup>1</sup>	—	*	*
20.	Настойка календулы <sup>1</sup>	—	*	*
21.	Настойка красавки <sup>1</sup>	—	*	*
22.	Настойка ландыша <sup>1</sup>	—	*	*
23.	Настойка ландыша и валерианы поровну <sup>1</sup>	—	*	*
24.	Хлоралгидрат <sup>1</sup>	10	5	—
25.	Хлоралгидрат <sup>1</sup>	20	15	—
26.	Экстракт (концентрат) валерианы <sup>1</sup>	(1:2)	*	*
27.	Экстракт (концентрат) горицвета <sup>1</sup>	(1:2)	*	*
28.	Экстракт (концентрат) пустырника <sup>1</sup>	(1:2)	*	*
29.	Вода очищенная	—	3	—
30.	Вода мятная	—	15	30
31.	Вода укропная	—	30	—

<sup>1</sup> — хранят в защищенном от света месте;

<sup>2</sup> — готовят из 8,3 % раствора кислоты хлористоводородной, принимая ее за 100 %;

\* — используют готовые лекарственные средства промышленного производства.

Таблица #6.1.1.-4

Перечень растворов и жидких лекарственных средств, рекомендуемых  
для отмеривания из пипетки, откалиброванной по каплемеру

№	Наименование растворов и лекарственных средств	Концентрация
1.	Раствор адреналина гидрохлорида	1:1000
2.	Раствор фурацилина	1:5000
3.	Раствор этакридина лактата	1:500, 1:1000
4.	Раствор цитраля спиртовой	1:100
5.	Настойка мяты перечной	—
6.	Настойка полыни	—
7.	Настойка пустырника	—
8.	Нашатырно-анисовые капли	—

Таблица #6.1.1.-5

Данные для изготовления 1 л концентрированного раствора

№	Наименование концентрированного раствора	Концентрация, %	Плотность раствора, г/мл или г/см <sup>3</sup>	Количество:	
				вещества, г	воды очищенной, мл
1.	Раствор аммония хлорида	20	1,055	200,0	855
2.	Раствор гексаметилентетрамина	10	1,021	100,0	921
3.	Раствор гексаметилентетрамина	20	1,042	200,0	842
4.	Раствор гексаметилентетрамина	40	1,088	400,0	688
5.	Раствор глюкозы	5	1,018	50,0*	968
6.	Раствор глюкозы	10	1,034	100,0*	934
7.	Раствор глюкозы	20	1,068	200,0*	868
8.	Раствор глюкозы	40	1,150	400,0*	749
9.	Раствор глюкозы	50	1,186	500,0*	685
10.	Раствор калия бромида	20	1,144	200,0	944
11.	Раствор калия йодида	20	1,148	200,0	848
12.	Раствор кальция глюконата	10	1,044	100,0	944
13.	Раствор кальция хлорида	5	1,020	50,0	970
14.	Раствор кальция хлорида	10	1,041	100,0	941
15.	Раствор кальция хлорида	20	1,078	200,0	878
16.	Раствор кальция хлорида	50	1,207	500,0	707
17.	Раствор кислоты аскорбиновой	5	1,018	50,0	968
18.	Раствор кислоты борной	3	1,008	30,0	978
19.	Раствор кислоты борной	4	1,010	40,0	970
20.	Раствор кофеин-натрия бензоата	10	1,034	100,0	934
21.	Раствор кофеин-натрия бензоата	20	1,073	200,0	873
22.	Раствор магния сульфата	10	1,048	100,0	948
23.	Раствор магния сульфата	20	1,093	200,0	893

№	Наименование концентрированного раствора	Концентрация, %	Плотность раствора, г/мл или г/см <sup>3</sup>	Количество:	
				вещества, г	воды очищенной, мл
24.	Раствор магния сульфата	25	1,116	250,0	866
25.	Раствор магния сульфата	50	1,221	500,0	721
26.	Раствор натрия бензоата	10	1,038	100,0	938
27.	Раствор натрия бромида	20	1,149	200,0	949
28.	Раствор натрия гидрокарбоната	5	1,033	50,0	988
29.	Раствор натрия салицилата	10	1,030	100,0	940
30.	Раствор натрия салицилата	20	1,083	200,0	883
31.	Раствор натрия салицилата	40	1,160	400,0	760
32.	Раствор сульфацила натрия	20	1,072	200,0	872
33.	Раствор сульфацила натрия	30	1,108	300,0	808

\* — в пересчете на глюкозу безводную.

Таблица #6.1.1.-6  
Содержание этанола в некоторых жидких лекарственных средствах

№	Наименование жидкого лекарственного средства	Содержание этанола, % (об/об)
1.	Грудной эликсир	Не менее 14
2.	Йода 5 % раствор	не менее 46
3.	Настойка аралии	70
4.	Настойка боярышника	70
5.	Настойка валерианы	70
6.	Настойка женьшеня	70
7.	Настойка заманихи	70
8.	Настойка зверобоя	40
9.	Настойка календулы	70
10.	Настойка красавки	40
11.	Настойка ландыша	70
12.	Настойка лимонника	95
13.	Настойка мяты	90
14.	Настойка полыни	70
15.	Настойка пустырника	70
16.	Настойка стручкового перца	90
17.	Настойка эвкалипта	70
18.	Нашатырно-анисовые капли	75—80
19.	Цитраля 1 % раствор	96
20.	Экстракт жидкий боярышника	70
21.	Экстракт горца перечного (водяного перца)	70
22.	Экстракт калины	50
23.	Экстракт крапивы	50
24.	Экстракт тимьяна	20
25.	Экстракт тысячелистника	40
26.	Экстракт элеутерококка	40
27.	Экстракты жидкие стандартизованные (концентраты)	20—30

Растворы, содержащие летучие вещества, нагревают при температуре не более 40—45°C, но не нагревают жидкости, содержащие эфир и его смеси со спиртом.

Растворы, изготовленные на основе вязких и летучих растворителей, процеживают по мере необходимости через сухой фильтрующий материал (вата, марля и другие), который подбирают с учетом вязкости и летучести растворителя, соблюдая меры предосторожности для снижения потерь, связанных с испарением.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЩЕГО ОБЪЕМА ЖИДКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ МАССО-ОБЪЕМНЫМ МЕТОДОМ ИЛИ МЕТОДОМ ПО ОБЪЕМУ

При раздельном выписывании фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в прописи рецепта (требовании) общий объем жидкого лекарственного средства определяют суммированием объемов всех компонентов, входящих в пропись, например:

*Rp.: Solutionis Glucosi 10% — 200 ml*  
*Solutionis Citrali spirituosae 1% — 2 ml*  
*Magnesii sulfatis 4,0*  
*Natrii bromidi 2,0*  
*Sirupi simplicis*  
*Tincturae Valerianae ana 10 ml*

Общий объем жидкого лекарственного средства равен 222 мл (200+2+10+10).

Если в состав лекарственного средства входит жидкость, выписанная по массе ( $m$ ), ее объем ( $V$ ) определяют с учетом плотности ( $\rho$ ) по формуле:

$$V = \frac{m}{\rho},$$

например:

*Rp.: Solutionis Kalii acetatis 10% — 100 ml*  
*Glyceroli 10,0*

В прописи присутствует жидкость, выписанная по массе — глицерин. Для определения объема глицерина используют среднее значение его плотности. Объем 10 г глицерина равен 8 мл. Общий объем жидкого лекарственного средства — 108 мл (100+8).

Общий объем жидкого лекарственного средства указан в прописи рецепта (требовании), например:

*Rp.: Tincturae Valerianae 5 ml*  
*Solutionis Natrii bromidi 3% ad 100 ml*

Общий объем жидкого лекарственного средства указан в прописи и равен 100 мл.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЩЕЙ МАССЫ ЖИДКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ МЕТОДОМ ПО МАССЕ

При раздельном выписывании фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в прописи рецепта (требовании) общую массу жидкого лекарственного средства опре-

деляют суммированием масс всех компонентов, входящих в пропись, например:

*Rp.: Phenoli 0,1*  
*Olei Helianthi 10,0*

Общая масса жидкого лекарственного средства равна сумме массы фенола и массы масла подсолнечного и составляет 10,1 г.

Общая масса жидкого лекарственного средства может быть указана в прописи рецепта (требовании), например, «ad 200,0», «5% — 200,0», «1:20 — 200,0»:

*Rp.: Natrii tetraboratis 20,0*  
*Glyceroli ad 80,0*

Общая масса жидкого лекарственного средства обозначена и составляет 80,0 г

Если в прописи рецепта (требовании) присутствует жидкость, выписанная по объему, ее массу определяют с учетом плотности:  $m = V \cdot \rho$ , например:

*Rp.: Plumbi acetates*  
*Ammonii chloridi ana 3,0*  
*Glyceroli 25,0*  
*Spiritus aethylici 95% — 25 ml*  
*Sulfuris praecipitati 4,0*  
*Aquae purificatae 180 ml*

Общая масса жидкого лекарственного средства равна сумме масс всех веществ и массы 25 мл этилового спирта 95% ( $m = 25 \cdot 0,8114 = 20,29$ ) и составляет 235,29 г (3+3+25+20,29+4+180).

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ ПРИ МАССО-ОБЪЕМНОМ МЕТОДЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Изменение общего объема жидкого лекарственного средства при растворении твердых веществ с получением концентрации до 3% можно не учитывать, так как оно укладывается в норму допустимого отклонения.

Для каждого лекарственного вещества максимальная концентрация ( $C_{max}, \%$ ), при которой изменение общего объема укладывается в норму допустимого отклонения, рассчитывается по формуле:

$$C_{max} = \frac{N}{KYO},$$

где:

$N$  — норма допустимого отклонения для данного общего объема, %;

$KYO$  — коэффициент увеличения объема (таблица #6.1.1.-7), мл/г.

Коэффициент увеличения объема ( $KYO$ ) показывает увеличение объема раствора в миллилитрах при растворении 1 грамма вещества при температуре 20°C.

При изготовлении жидкого лекарственного средства путем растворения нескольких твердых веществ изменение общего объема учитывают, если их суммарное содержание составляет 3% и более.

Таблица #6.1.1.-7

№	Вещество	Водные растворы	Спиртовые растворы		Водные суспензии
		КУО, мл/г	КУО, мл/г	Концентрация этанола, % (об/об)	КУО, мл/г
1.	Аминокапроновая кислота	0,79	—	—	—
2.	Аммония хлорид	0,72	—	—	—
3.	Аскорбиновая кислота	0,61	—	—	—
4.	Ацетилсалициловая кислота	—	0,72	90	—
5.	Бензойная кислота	—	0,87	70, 90, 96	—
6.	Бензокаин (анестезин)	—	0,85	70, 90, 96	—
7.	Бензилпенициллин натрия	0,68	—	—	—
8.	Борная кислота	0,68	0,65	70, 90, 96	—
9.	Бромкамфора	—	0,80	70	—
10.	Висмута нитрат основной	—	—	—	0,19
11.	Гексаметилентетрамин	0,78	0,79	70, 90	—
12.	Глюкоза безводная	0,64	—	—	—
13.	Глюкоза моногидрат	0,69	—	—	—
14.	Глутаминовая кислота	0,62	—	—	—
15.	Дибазол	0,82	0,86	30	—
16.	Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол)	0,86	0,87	70, 90, 96	—
17.	Желатин	0,75	—	—	—
18.	Изониазид	0,72	—	—	—
19.	Йод	0,23 <sup>1</sup>	0,22	70, 90, 96	—
20.	Калия бромид	0,27	0,36	70	—
21.	Калия йодид	0,25	—	—	—
22.	Калия перманганат	0,36	—	—	—
23.	Калия хлорид	0,37	—	—	—
24.	Кальция глицерофосфат	—	—	—	0,46
25.	Кальция глюконат	0,50	—	—	—
26.	Кальция карбонат	—	—	—	0,38
27.	Кальция лактат	0,67	—	—	—
28.	Кальция хлорид гексагидрат	0,58	—	—	—
29.	Камфора	—	1,03	70, 90, 96	—
30.	Каолин тяжелый (глина белая)	—	—	—	0,39
31.	Кофеин-натрия бензоат	0,65	—	—	—
32.	Крахмал картофельный	0,68	—	—	0,67
33.	Лимонная кислота моногидрат	0,62	—	—	—
34.	Магния оксид, легкий	—	—	—	0,34
35.	Магния сульфат гептагидрат	0,50	—	—	—
36.	Ментол	—	1,10	70, 90, 96	—
37.	Метамизол натрия (анальгин)	0,68	0,67	30	—
38.	Метилпурацил	—	—	—	0,69 <sup>2</sup>
39.	Метилцеллюлоза	0,61	—	—	—

№	Вещество	Водные растворы	Спиртовые растворы		Водные суспензии
		КУО, мл/г	КУО, мл/г	Концентрация этанола, % (об/об)	КУО, мл/г
40.	Натрия аминосалицилат дигидрат	0,64	—	—	—
41.	Натрия ацетат тригидрат	0,71	—	—	—
42.	Натрия ацетат (безводный)	0,52	—	—	—
43.	Натрия бензоат	0,60	—	—	—
44.	Натрия бромид	0,26	0,30	70	—
45.	Натрия гидрокарбонат	0,30	—	—	—
46.	Натрия гидроцитрат	0,46	—	—	—
47.	Натрия йодид	0,38	—	—	—
48.	Натрия нитрат	0,38	—	—	—
49.	Натрия нитрит	0,37	—	—	—
50.	Натрия нуклеинат	0,55	—	—	—
51.	Натрия салицилат	0,59	—	—	—
52.	Натрия сульфат декагидрат	0,53	—	—	—
53.	Натрия тетраборат	0,47	—	—	—
54.	Натрия тиосульфат	0,51	—	—	—
55.	Натрия хлорид	0,33	—	—	—
56.	Натрия цитрат	0,48	—	—	—
57.	Папаверина гидрохлорид	0,77	0,81	30	—
58.	Пепсин	0,61	—	—	—
59.	Пилокарпина гидрохлорид	0,77	—	—	—
60.	Пиридоксина гидрохлорид	0,71	—	—	—
61.	Повидон (поливинилпирролидон)	0,81	—	—	—
62.	Поливиниловый спирт	0,77	—	—	—
63.	Прокаина гидрохлорид (новокаин)	0,81	0,81	70, 90	—
64.	Прокаиамида гидрохлорид (новокаиамид)	0,83	—	—	—
65.	Резорцин	0,79	0,77	70, 90, 96	—
66.	Салициловая кислота	—	0,77	70, 90, 96	—
67.	Свинца ацетат	0,30	—	—	—
68.	Сера для наружного применения	—	—	—	0,48 <sup>3</sup>
69.	Серебра нитрат	0,18	—	—	—
70.	Серебра протейнат (протаргол)	0,64	—	—	—
71.	Серебро коллоидное для наружного применения (колларгол)	0,61	—	—	—
72.	Стрептомицина сульфат	0,58	—	—	—
73.	Сульфаниламид (стрептоцид)	—	—	—	0,69
74.	Сульфацетамид натрия (сульфацил натрия)	0,62	0,65	70	—
75.	Тальк	—	—	—	0,34
76.	Танин	0,65	0,60	70, 90, 96	—

№	Вещество	Водные растворы	Спиртовые растворы		Водные суспензии
		КУО, мл/г	КУО, мл/г	Концентрация этанола, % (об/об)	КУО, мл/г
77.	Теофиллин-этилендиамин (эуфиллин)	0,70	0,71	12	—
78.	Терпингидрат	—	0,77	96	—
79.	Тетракаина гидрохлорид (дикаин)	0,86	—	—	—
80.	Тиамин бромид	0,61	—	—	—
81.	Тимол	—	1,01	70, 90, 96	—
82.	Тримекаин	0,89	—	—	—
83.	Фенилэфрина гидрохлорид (мезатон)	0,77	—	—	—
84.	Фенол	0,90	—	—	—
85.	Хинина гидрохлорид	0,81	—	—	—
86.	Хлоралгидрат	0,76	0,59	70, 90, 96	—
87.	Хлорамфеникол (левомицетин)	—	0,66	70, 90, 96	—
88.	Цинка оксид	—	—	—	0,21
89.	Цинка сульфат гептагидрат	0,41	—	—	—
90.	Экстракт (концентрат) горичвета сухой стандартизованный 1:1	0,60	—	—	—
91.	Экстракт (концентрат) алтея сухой стандартизованный 1:1	0,61	0,61	12	—
92.	Эфедрина гидрохлорид	0,84	—	—	—

<sup>1</sup> — в растворе калия йодида;

<sup>2</sup> — суспензия в этиловом спирте (30 %, об/об);

<sup>3</sup> — суспензия в 70 %, 90 %, 96 % этиловом спирте.

#### РАЗВЕДЕНИЕ СТАНДАРТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ РАСТВОРОВ

Перечень стандартных фармакопейных растворов и их концентрации указаны в таблице #6.1.1.-8.

##### Растворы хлористоводородной кислоты.

Растворы кислоты хлористоводородной любой концентрации изготавливают в аптеках из 8,3 % раствора кислоты хлористоводородной, принимая ее за единицу (100 %); 8,3 % раствор кислоты хлористоводородной используют также для получения 10 % (1:10) раствора (таблица #6.1.1.-3) в качестве внутриаптечной заготовки (концентрация HCl при этом будет от 0,82 % до 0,84 %).

Если в прописи рецепта (требовании) концентрация раствора не указана, то отпускают 8,3 % раствор кислоты хлористоводородной.

25 % раствор кислоты хлористоводородной отпускается только в тех случаях, когда в прописи рецепта имеется соответствующее указание.

Без дополнительного указания 25 % раствор кислоты хлористоводородной используется при изготовлении раствора № 2 по прописи Демьяновича.

##### Растворы аммиака и уксусной кислоты.

Растворы аммиака и уксусной кислоты изготавливают исходя из фактического содержания вещества в стандартном фармакопейном растворе. При расчетах используют формулу разведения:

$$V = \frac{V_1 \cdot C_1}{C}$$

где:

V — объем стандартного фармакопейного раствора, мл;

$V_1$  — требуемый объем изготавливаемого раствора, мл;

$C_1$  — требуемая концентрация раствора, %;

C — концентрация стандартного фармакопейного раствора, %.

Если в прописи рецепта (требовании) концентрация раствора не указана, то отпускают 30 % раствор кислоты уксусной и 10 % раствор аммиака.

##### Растворы формальдегида и водорода пероксида.

При выполнении расчетов для разведения стандартных фармакопейных растворов водорода пероксида и формальдегида до требуемой



Таблица #6.1.1.-8

Перечень стандартных фармакопейных растворов, их концентрации

Химическое название раствора	Концентрация <sup>1</sup> , %	Условное название раствора
Хлористоводородной кислоты 25 % раствор	24,8—25,2	
Хлористоводородной кислоты 8,3 % раствор	8,2—8,4	
Аммиака 10 % раствор	9,5—10,5	
Уксусной кислоты 30 % раствор	29,5—30,5	
Водорода пероксида 30 % раствор	29,0—31,0	Пергидроль
Формальдегида 35 % раствор	34,5—38,0	Формалин <sup>2</sup>

<sup>1</sup> — указана концентрация химического вещества (м/м);<sup>2</sup> — номинальная концентрация формальдегида для расчетов принимается равной 35 %.

концентрации учитывают название (химическое или условное) выпisanного раствора в прописи рецепта (требовании), например:

1) *Rp.: Solutionis Formaldehydi 5% — 200 ml*

В прописи рецепта раствор выпisan под химическим названием, но в наличии имеется раствор формальдегида с концентрацией 34 %. Количество миллилитров раствора формальдегида, требуемое для разведения, рассчитывают с учетом его фактического содержания в растворе:  $200 \text{ мл} \cdot 5\% : 34\% = 29,4 \text{ мл}$ . Воды очищенной — 170,6 мл (200 — 29,4).

2) *Rp.: Solutionis Formalini 5% — 200 ml*

В прописи рецепта (требовании) раствор выпisan под условным названием. При расчетах стандартный фармакопейный раствор принимают за единицу (100 %), то есть берут 10 мл формалина и 190 мл воды очищенной. В случае использования раствора формальдегида с концентрацией 34 % его объем рассчитывают с учетом номинального содержания (35 %) формальдегида в «формалине»:  $10 \cdot 35 : 34 = 10,6$ . 10,3 мл 34 % раствора формальдегида и 189,7 мл воды очищенной.

Для изготовления разведенных растворов формальдегида и водорода пероксида разрешается использовать растворы с содержанием формальдегида менее 34,5 % и содержанием водорода пероксида более 31,0 %.

Если в прописи рецепта (требовании) концентрация раствора не указана, то отпускают 3 % раствор водорода пероксида и 35 % раствор формальдегида (формалин).

#### ИЗГОТОВЛЕНИЕ АРОМАТНЫХ ВОД

Изготовление ароматных вод проводится в асептических условиях. Для приготовления мятной воды берут 0,05 г масла мятного, а для укропной — 0,44 г масла фенхелевого и энергично смешивают с 1 л воды очищенной стерильной до растворения в течение 1 мин.

*Сроки хранения:*

- вода укропная — 30 суток;
- вода мятная:
  - в виде фасовки (200 мл) — 30 суток;
  - в виде полуфабриката по 500 мл и 1000 мл — 15 суток.

#### ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ АРОМАТНЫЕ ВОДЫ

Ароматные воды дозируют по объему. При растворении твердых веществ объем воды ароматной, указанный в прописи рецепта, не уменьшают на величину изменения объема, так как изменяется концентрация ароматной воды. Изготовление растворов проводят в мерной посуде.

В случае точного указания объема воды ароматной в прописи рецепта изменение объема при растворении твердых веществ учитывают при контроле качества изготовленного лекарственного средства. При расчете общего объема используют значения КУО веществ.

При изготовлении жидких лекарственных средств, в которых основной дисперсионной средой является ароматная вода, концентрированные растворы веществ не используют.

#### ОСОБЕННОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

##### Раствор по Демьяновичу № 1.

Раствор по Демьяновичу № 1 имеет следующий авторский состав при его изготовлении по массе:

Натрия тиосульфата — 60 г

Воды очищенной — 40 г

Изготовление раствора массо-объемным методом путем растворения 60 г натрия тиосульфата и доведения водой очищенной объема до 100 мл запрещается, так как в этом случае масса раствора увеличится на 29,4 г (масса раствора — 100 г; объем раствора — 70,6 мл ( $40 + (60 \cdot 0,51_{\text{КУО}})$ ); концентрация по массе вместо 60 % будет 46,37 % ( $100 \cdot 60 : 129,4$ ).

При изготовлении раствора массо-объемным методом необходимо учитывать коэффициент увеличения объема для сохранения соответствия авторской прописи, например:

*Rp.: Solutionis Natrii thiosulfati 60% — 100 ml* (раствор по Демьяновичу № 1)

Для изготовления 100 мл 60 % раствора массо-объемным методом следует взять 85 г натрия тиосульфата и воды очищенной до 100 мл.

**Водные растворы Люголя.**

Состав:

Йода — 1,0 г (5,0 г)

Калия йодида — 2,0 г (10,0 г)

Воды очищенной — до 100 мл

Водные растворы (1 % и 5 %) Люголя изготавливают массо-объемным методом, например:

*Rp.: Solutionis Iodi 1 % (5 %) — 100 ml*

В мерной посуде растворяют калия йодид в приблизительно равном количестве воды очищенной. В насыщенном растворе калия йодида растворяют йод. Объем раствора доводят водой очищенной до требуемого. Если приготовление ведется не в мерной посуде, то объем воды очищенной рассчитывают с использованием КУО.

*Применение:*

- 1 % и 5 % раствор — внутрь в виде капель;
- 1 % раствор — наружно.

**Глицериновые растворы Люголя.**

Глицериновые растворы (0,25 % и 1 %) Люголя изготавливают методом по массе, например:

*Rp.: Iodi 1,0 (0,25)**Kalii iodidi 2,0 (0,5)**Aquae purificatae 3 ml (0,75 ml)**Glyceroli 94,0 (98,5)*

При изготовлении глицериновых растворов в предварительно взвешенном контейнере растворяют калия йодид в указанном в прописи рецепта количестве воды очищенной. В насыщенном растворе калия йодида растворяют йод, сюда же отвешивают глицерин и смешивают.

*Применение:* наружно.**РАСЧЕТЫ И ПРАВИЛА ДОЗИРОВАНИЯ  
ЭТИЛОВОГО СПИРТА**

Выписанное в рецепте количество этилового спирта соответствует объемным единицам измерения.

При разведении спирта этилового используют таблицы #5.5.-1—5.5.-6, #6.1.1.-9—6.1.1.-20.

Норму отпуска этилового спирта учетной концентрации в пересчете на массу учитывают в соответствии с действующими нормативными документами.

При изготовлении лекарственных средств этиловый спирт дозируют по объему, не уменьшая объем, указанный в рецепте (требовании), на величину его увеличения при растворении веществ. Исключение составляют спиртовые растворы, приведенные в таблице #6.1.1.-2. Общий объем учитывают при контроле качества лекарственного средства. Изменение объема при растворении веществ, учитываемое при контроле, рассчитывают, используя значения КУО веществ.

Если в прописи рецепта (требовании) без указания концентрации выписан раствор, представленный несколькими концентрациями вещества, отпускают раствор с меньшей концентрацией, то есть: бриллиантового зеленого 1 % раствор; йода 1 % раствор; кислоты борной 1 % раствор; кислоты салициловой 1 % раствор; левомицетина 0,25 % раствор; ментола 1 % раствор; резорцина 1 % раствор; камфоры 2 % раствор.

Таблица #6.1.1.-9

Разведение спирта этилового по массе

Концентрация, %	30 %		40 %		50 %		60 %		70 %		80 %		90 %		95 %		96 %	
	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт
96,1	738	262	646	354	548	452	446	554	336	664	218	782	88	912	17	983	2	998
96,2	739	261	646	354	549	451	447	553	337	663	219	781	90	910	18	982	3	997
96,3	739	261	647	353	550	450	447	553	338	662	221	779	91	909	20	980	5	995
96,4	739	261	647	353	551	449	448	552	339	661	222	778	93	907	21	979	7	994
96,5	740	260	648	352	551	449	449	551	340	660	222	777	94	906	23	977	8	992
96,6	740	260	648	352	552	448	450	550	341	659	224	776	96	904	24	976	9	991
96,7	741	259	649	351	553	447	451	549	342	658	225	775	97	903	26	974	11	989
96,8	741	259	650	350	553	447	452	548	343	657	226	773	98	902	27	973	12	988
96,9	741	259	650	359	554	446	453	547	344	656	228	772	100	900	29	971	14	986

*Примечание:* количество воды очищенной и этилового спирта концентрации от 96,1 % до 96,9 % в граммах, которое необходимо смешать при 20°С, чтобы получить 1000 г этилового спирта концентрации: 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %.

Таблица #6.1.1.-10

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) этилового спирта 95 % при температуре 20°C

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
95	4,06	8,11	12,17	16,23	20,29	24,34	32,46	40,57	81,14
90	3,84	7,69	11,53	15,37	19,22	23,06	30,75	38,44	76,87
80	3,42	6,83	10,25	13,66	17,08	20,50	27,33	34,16	68,32
70	2,99	5,98	8,97	11,95	14,94	17,93	23,91	29,89	59,77
60	2,56	5,13	7,69	10,26	12,82	15,38	20,51	25,64	51,28
50	2,14	4,27	6,41	8,54	10,68	12,81	17,08	21,35	42,70
40	1,71	3,41	5,12	6,83	8,53	10,24	13,65	17,07	34,13
30	1,28	2,56	3,84	5,12	6,40	7,68	10,24	12,80	25,60
20	0,85	1,70	2,56	3,41	4,26	5,11	6,82	8,52	17,04

Таблица #6.1.1.-11

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) 96,0 % этилового спирта при температуре 20°C

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96	4,04	8,08	12,11	16,15	20,19	24,23	32,30	40,38	80,75
90	3,79	7,57	11,36	15,14	18,93	22,71	30,28	37,86	75,71
80	3,37	6,73	10,09	13,46	16,82	20,19	26,92	33,65	67,29
70	2,95	5,89	8,83	11,78	14,72	17,67	23,56	29,45	58,89
60	2,52	5,05	7,57	10,09	12,62	15,14	20,18	25,23	50,46
50	2,10	4,20	6,31	8,41	10,51	12,61	16,82	21,02	42,04
40	1,68	3,37	5,05	6,73	8,42	10,10	13,46	16,83	33,66
30	1,26	2,52	3,78	5,04	6,30	7,56	10,08	12,61	25,21
20	0,84	1,68	2,53	3,37	4,21	5,03	6,74	8,42	16,84

Таблица #6.1.1.-12

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) 96,1 % этилового спирта при температуре 20°C

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,1	4,04	8,07	12,11	16,14	20,18	24,12	32,28	40,35	80,71
96	4,03	8,06	12,09	16,12	20,16	24,19	32,25	40,31	80,62
95	3,99	7,98	11,97	15,96	19,95	23,94	31,92	39,90	79,79
90	3,78	7,56	11,34	15,12	18,90	22,68	30,24	37,80	75,59
80	3,36	6,72	10,08	13,44	16,80	20,16	26,88	33,60	67,19
70	2,94	5,88	8,82	11,76	14,70	17,64	23,52	29,40	58,80
60	2,52	5,04	7,56	10,08	12,60	15,12	20,16	25,20	50,40
50	2,10	4,20	6,30	8,40	10,50	12,60	16,80	21,00	42,00
40	1,68	3,36	5,04	6,72	8,40	10,08	13,44	16,80	33,59
30	1,26	2,52	3,78	5,04	6,30	7,56	10,08	12,60	25,20
20	0,84	1,68	2,52	3,36	4,20	5,04	6,72	8,40	16,79

Таблица #6.1.1.-13

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) 96,2 % этилового спирта при 20°C

Концентра- ция этилово- го спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,2	4,03	8,07	12,10	16,13	20,17	24,20	32,27	40,33	80,67
96	4,02	8,05	12,07	16,10	20,12	24,14	32,19	40,24	80,48
95	3,98	7,97	11,95	15,93	19,92	23,90	31,86	39,83	79,65
90	3,77	7,55	11,32	15,09	18,87	22,64	30,18	37,73	75,45
80	3,35	6,71	10,06	13,41	16,77	20,12	26,83	33,54	67,07
70	2,94	5,87	8,81	11,74	14,68	17,61	23,48	29,35	58,69
60	2,52	5,03	7,55	10,06	12,58	15,09	20,12	25,15	50,30
50	2,10	4,19	6,29	8,38	10,48	12,58	16,77	20,96	41,92
40	1,68	3,35	5,03	6,71	8,39	10,06	13,41	16,77	33,53
30	1,26	2,52	3,77	5,03	6,29	7,55	10,06	12,58	25,15
20	0,84	1,68	2,52	3,35	4,20	5,03	6,71	8,39	16,77

Таблица #6.1.1.-14

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) 96,3 % этилового спирта при температуре 20°C

Концентра- ция этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,3	4,03	8,06	12,09	16,12	20,16	24,19	32,25	40,31	80,62
96	4,02	8,04	12,05	16,07	20,09	24,11	32,14	40,18	80,36
95	3,98	7,95	11,93	15,91	19,89	23,86	31,82	39,77	79,54
90	3,77	7,54	11,30	15,07	18,84	22,61	30,14	37,68	75,35
80	3,35	6,70	10,05	13,40	16,75	20,09	26,79	33,49	66,98
70	2,93	5,86	8,79	11,72	14,65	17,58	23,44	29,31	58,61
60	2,51	5,02	7,54	10,05	12,56	15,07	20,09	25,12	50,23
50	2,09	4,19	6,28	8,37	10,47	12,56	16,74	20,93	41,86
40	1,68	3,35	5,03	6,70	8,37	10,05	13,40	16,75	33,49
30	1,26	2,51	3,77	5,02	6,28	7,54	10,05	12,56	25,12
20	0,84	1,67	2,51	3,35	4,19	5,02	6,70	8,37	16,74

Таблица #6.1.1.-15

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) 96,4 % этилового спирта при температуре 20°C

Концентра- ция этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,4	4,03	8,06	12,09	16,12	20,15	24,17	32,23	40,29	80,58
96	4,01	8,03	12,04	16,05	20,06	24,08	32,10	40,13	80,25

Продолжение таблицы #6.1.1.-15

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
95	3,97	7,94	11,91	15,88	19,85	23,82	31,76	39,71	79,41
90	3,76	7,53	11,29	15,05	18,81	22,58	30,10	37,63	75,25
80	3,34	6,69	10,03	13,37	16,72	20,06	26,75	33,44	66,87
70	2,93	5,85	8,78	11,70	14,63	17,56	23,30	29,26	58,52
60	2,51	5,02	7,52	10,03	12,54	15,05	20,06	25,08	50,16
50	2,09	4,18	6,27	8,36	10,45	12,54	16,72	20,90	41,80
40	1,67	3,34	5,02	6,69	8,36	10,03	13,38	16,72	33,44
30	1,25	2,51	3,76	5,02	6,27	7,52	10,03	12,54	25,08
20	0,84	1,67	2,51	3,34	4,18	5,02	6,69	8,36	16,72

Таблица #6.1.1.-16

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) 96,5% этилового спирта при температуре 20°C

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,5	4,03	8,05	12,08	16,11	20,14	24,16	32,22	40,27	80,54
96	4,01	8,01	12,02	16,02	20,03	24,04	32,05	40,06	80,12
95	3,97	7,93	11,90	15,86	19,82	23,79	31,72	39,65	79,29
90	3,76	7,51	11,27	15,02	18,78	22,53	30,04	37,56	75,11
80	3,34	6,68	10,02	13,35	16,69	20,03	25,71	33,39	66,77
70	2,92	5,84	8,77	11,69	14,61	17,53	23,37	29,22	58,43
60	2,50	5,01	7,51	10,02	12,52	15,02	20,03	25,04	50,08
50	2,09	4,17	6,26	8,35	10,44	12,52	16,70	20,87	41,74
40	1,67	3,34	5,01	6,86	8,35	10,01	13,35	16,69	33,38
30	1,25	2,50	3,76	5,01	6,26	7,51	10,02	12,52	25,04
20	0,84	1,67	2,51	3,34	4,17	5,01	6,68	8,35	16,69

Таблица #6.1.1.-17

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) 96,6% этилового спирта при температуре 20°C

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,6	4,03	8,05	12,07	16,10	20,12	24,15	32,20	40,25	80,50
96	4,00	8,00	12,00	16,00	20,00	24,00	32,00	40,00	79,99
95	3,96	7,92	11,87	15,83	19,79	23,75	31,66	39,58	79,16
90	3,75	7,50	11,25	15,00	18,75	22,50	30,00	37,50	75,00
80	3,33	6,67	10,00	13,33	16,67	20,00	25,67	33,34	66,67
70	2,92	5,83	8,75	11,67	14,59	17,50	23,34	29,17	58,34

Продолжение таблицы #6.1.1.-17

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
60	2,50	5,00	7,50	10,00	12,50	15,00	20,00	25,00	50,00
50	2,08	4,17	6,25	8,33	10,42	12,50	16,67	20,84	41,67
40	1,67	3,33	5,00	6,67	8,33	10,00	13,33	16,67	33,33
30	1,25	2,50	3,75	5,00	6,25	7,50	10,00	12,50	25,00
20	0,83	1,67	2,50	3,33	4,17	5,00	6,66	8,33	16,66

Таблица #6.1.1.-18

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации массе (г) 96,7% этилового спирта при температуре 20°C

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,7	4,02	8,05	12,07	16,09	20,11	24,14	32,18	40,23	80,46
96	3,99	7,99	12,11	15,97	19,97	23,96	31,95	39,94	79,87
95	3,95	7,91	11,86	15,81	19,76	23,72	31,62	39,53	79,05
90	3,74	7,49	11,23	14,98	18,72	22,46	29,95	37,44	74,88
80	3,33	6,66	9,98	13,31	16,64	19,97	26,62	33,28	66,56
70	2,91	5,83	8,74	11,65	14,56	17,48	23,30	29,13	58,25
60	2,50	4,99	7,49	9,98	12,48	14,98	19,97	24,96	49,92
50	2,08	4,16	6,24	8,32	10,40	12,48	16,64	20,81	41,61
40	1,66	3,33	4,99	6,66	8,32	9,98	13,31	16,64	33,28
30	1,25	2,50	3,74	4,99	6,24	7,49	9,98	12,48	24,96
20	0,83	1,66	2,50	3,33	4,16	4,99	6,66	8,32	16,64

Таблица #6.1.1.-19

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации массе (г) 96,8% этилового спирта при температуре 20°C

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,8	4,02	8,04	12,06	16,08	20,11	24,13	32,17	40,21	80,42
96	3,99	7,98	11,96	15,95	19,94	23,93	31,90	39,88	79,75
95	3,95	7,89	11,84	15,78	19,73	23,68	31,57	39,46	78,92
90	3,74	7,48	11,22	14,95	18,69	22,43	29,91	37,39	74,77
80	3,32	6,65	9,97	13,29	16,62	19,94	26,58	33,23	66,46
70	2,91	5,82	8,72	11,63	14,54	17,45	23,26	29,08	58,16
60	2,49	4,99	7,48	9,97	12,46	14,96	19,94	24,93	49,85
50	2,08	4,15	6,23	8,31	10,39	12,46	16,62	20,77	41,54
40	1,66	3,32	4,99	6,65	8,31	9,97	13,29	16,62	33,23
30	1,25	2,49	3,74	4,98	6,23	7,48	9,97	12,46	24,92
20	0,83	1,66	2,49	3,32	4,15	4,98	6,64	8,31	16,61

Таблица #6.1.1.-20

Соответствие объемов (мл) этилового спирта различной концентрации  
массе (г) 96,9 % этилового спирта при температуре 20°C

Концентрация этилового спирта, %	Объем (мл) спирто-водного раствора и соответствие его массе (г) этилового спирта:								
	5	10	15	20	25	30	40	50	100
96,9	4,02	8,04	12,06	16,08	20,10	24,11	32,15	40,19	80,38
96	3,98	7,96	11,95	15,93	19,91	23,89	31,85	39,82	79,63
95	3,94	7,88	11,82	15,76	19,70	23,64	31,52	39,41	78,81
90	3,73	7,47	11,20	14,93	18,67	22,40	29,86	37,33	74,66
80	3,32	6,64	9,94	13,27	16,59	19,91	26,55	33,19	66,37
70	2,90	5,81	8,71	11,61	14,52	17,42	23,22	29,04	58,07
60	2,49	4,98	7,48	9,96	12,45	14,93	19,91	24,94	49,78
50	2,07	4,15	6,22	8,30	10,37	12,44	16,59	20,74	41,48
40	1,66	3,32	4,98	6,64	8,30	9,95	13,27	16,59	33,18
30	1,24	2,49	3,73	4,98	6,22	7,46	9,95	12,44	24,88
20	0,83	1,66	2,49	3,32	4,15	4,98	6,64	8,30	16,59

#### ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ВОДНЫЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ

Водные извлечения (настои и отвары) изготавливают в соответствии с требованиями Фармакопеи экстракцией лекарственного растительного сырья водой очищенной, а также растворением сухих или жидких экстрактов (концентратов) в рассчитанном объеме воды очищенной.

Запрещается изготовление в аптеках и использование водных извлечений заведомо более высокой концентрации с целью последующего разведения, так как при изготовлении концентрированных извлечений из сырья не достигается полнота экстракции биологически активных веществ.

При изготовлении настоев и отваров запрещается заменять лекарственное растительное сырье настойками, эфирными маслами и экстрактами, не предназначенными для изготовления водных извлечений.

При расчете требуемого для экстракции объема воды очищенной и количества сырья используют значения коэффициентов водопоглощения или расходных коэффициентов в соответствии с Фармакопеей.

При изготовлении водных извлечений обеспечивают оптимальные условия экстракции, учитывая стандартность лекарственного растительного сырья; его измельченность и гистологическую структуру; соотношение массы сырья и объема экстрагента; физико-химические свойства действующих и сопутствующих веществ; материал аппаратуры и другие факторы, влияющие на качество водного извлечения.

Изготовленные водные извлечения после отжатия сырья и процеживания доводят водой

очищенной до объема, указанного в прописи рецепта.

Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья (настойки, жидкие экстракты, адонизид и другие) следует прибавлять к изготовленному водному извлечению в последовательности, установленной в разделе «Последовательность растворения и смешивания лекарственных веществ».

Многокомпонентные водные извлечения из лекарственного растительного сырья, требующего одинакового режима экстракции, обусловленного физико-химическими свойствами действующих и сопутствующих веществ, изготавливают в одном инфундирном стакане без учета гистологической структуры сырья.

#### ИЗГОТОВЛЕНИЕ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЭКСТРАКТОВ (КОНЦЕНТРАТОВ)

Стандартизованные сухие (1:1) и жидкие (1:2) экстракты (концентраты) вводят в состав жидких лекарственных средств по правилам растворения твердых веществ и введения лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья (настойки, жидкие экстракты, адонизид и другие).

При изготовлении водных извлечений из экстрактов (концентратов) могут быть использованы концентрированные растворы лекарственных веществ.

#### ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ И ЭМУЛЬСИЙ

Суспензии и эмульсии для внутреннего, наружного и парентерального применения изготавливают в соответствии с требованиями Фармакопеи.

Суспензии с содержанием нерастворимых твердых веществ 3 % и более, а также эмуль-

сии независимо от концентрации веществ изготавливают по массе, концентрированные растворы водорастворимых веществ при изготовлении суспензий не используют.

#### **ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

При изготовлении растворов для парентерального применения (инъекции, инфузии) следует соблюдать особые требования к их изготовлению и контролю качества.

Контроль качества растворов для парентерального применения должен охватывать все стадии их изготовления. Результаты постадийного контроля изготовления парентеральных растворов регистрируют в «Журнале регистрации отдельных стадий изготовления стерильных растворов» в соответствии с требованиями нормативных документов.

Бутылки и флаконы со стерильными лекарственными средствами после укупорки маркируют путем надписи или штамповки на крышке с использованием металлических жетонов с указанием наименования, концентрации и номера серии.

Стерилизация лекарственных средств должна проводиться в соответствии с требованиями статьи 5.1.1 и не позднее 3 ч с момента изготовления под контролем провизора или фармацевта. Регистрацию параметров стерилизации производят в журнале регистрации отдельных стадий изготовления стерильных растворов. Повторная стерилизация растворов для парентерального применения не допускается. Разгрузка стерилизатора должна проводиться при снижении температуры раствора от 120°C до 70°C и выравнивания давлений (время охлаждения более 60 мин).

Контроль растворов для парентерального применения на отсутствие механических включений до и после стерилизации проводят в соответствии с требованиями статьи 2.9.20.

Одновременно до стерилизации проводят проверку объема наполнения флаконов, качества укупорки флаконов (металлический колпачок «под обкатку» не должен прокручиваться при проверке вручную и раствор не должен выливаться при опрокидывании флакона).

Микробиологический контроль стерильных лекарственных средств на стерильность (2.6.1) и испытания на пирогенность (2.6.8) или бактериальные эндотоксины (2.6.14) проводят в соответствии с требованиями Фармакопеи.

Стерильные растворы считаются забракованными при несоответствии по внешнему виду; величине pH; подлинности и количественному содержанию входящих веществ; наличию видимых механических включений; недопустимым отклонениям от номинального объема раствора; нарушению фиксированности укупорки; по оформлению лекарственных средств, предназначенных к отпуску.

Изготовление стерильных лекарственных средств запрещается при отсутствии данных: о химической совместимости входящих в них веществ; о технологии изготовления и режиме стерилизации; о проведенном анализе входящих ингредиентов; при отсутствии методик их полного химического контроля.

Запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких растворов для парентерального применения, содержащих вещества с различными наименованиями или одного наименования, но в различных концентрациях.

Стерильные лекарственные средства должны храниться в соответствии с физико-химическими свойствами входящих в них веществ и использоваться в течение установленного срока годности. По истечении сроков годности растворы для парентерального применения подлежат изъятию.

#### **ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА**

Лекарственные средства для новорожденных и детей до 1 года для наружного и внутреннего применения и другие, не подлежащие стерилизации, изготавливают в аптеках в асептических условиях без прибавления стабилизаторов и консервантов.

#### **ИЗГОТОВЛЕНИЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ И ПРИМОЧЕК**

Изготовление глазных капель и примочек проводят массо-объемным методом в соответствии с правилами, изложенными при изготовлении растворов для парентерального применения.

Растворы термолабильных веществ готовят в асептических условиях с использованием воды очищенной стерильной. Для сохранения стерильности глазных капель и примочек в их состав по назначению врача могут быть введены консерванты (метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат, бензалкония хлорид и другие).

При изготовлении глазных капель в небольших количествах (10—15 мл) растворитель делят на две части, одну из которых используют для растворения веществ, другую — для смыва адсорбированного на фильтре вещества (веществ).

Обеспечение изотоничности гипотоничных растворов осуществляется путем добавления в состав натрия хлорида, натрия нитрата, натрия сульфата и других веществ с учетом их совместимости с остальными компонентами раствора.

Расчет изотонических концентраций производят с помощью изотонических эквивалентов веществ по натрия хлориду в соответствии с таблицей #6.1.1.-21. Изотоничной считается концентрация веществ в растворе, равноценная концентрации 0,7—1,1 % натрия хлорида.



Таблица #6.1.1.-21

Соответствие изотонических эквивалентов веществ по натрия хлориду

№	Наименование вещества (1 г)	Эквивалентное количество натрия хлорида (г)
1.	Аминокапроновая кислота	0,27
2.	Аскорбиновая кислота	0,18
3.	Атропина сульфат	0,10
4.	Борная кислота	0,53
5.	Глюкоза безводная	0,18
6.	Динатрия фосфат дигидрат (натрия гидрофосфат дигидрат)	1,0
7.	Дифенгирамина гидрохлорид (димедрол)	0,20
8.	Калия йодид	0,35
9.	Калия хлорид	0,76
10.	Кальция глюконат	0,16
11.	Кальция хлорид гексагидрат	0,36
12.	Кодеина фосфат	0,12
13.	Кофеин-натрия бензоат	0,23
14.	Магния сульфат гептагидрат	0,14
15.	Меди сульфат пентагидрат	0,13
16.	Натрия аминсалицилат дигидрат	0,27
17.	Натрия ацетат тригидрат	0,46
18.	Натрия бензоат	0,40
19.	Натрия бромид	0,62
20.	Натрия гидрокарбонат	0,65
21.	Натрия йодид	0,38
22.	Натрия метабисульфит	0,65
23.	Натрия салицилат	0,35
24.	Натрия сульфат декагидрат	0,23
25.	Натрия тетраборат	0,34
26.	Натрия тиосульфат	0,30
27.	Натрия хлорид	1,0
28.	Натрия цитрат	0,30
29.	Никотинамид	0,20
30.	Никотиновая кислота	0,25
31.	Папаверина гидрохлорид	0,10
32.	Пилокарпина гидрохлорид	0,22
33.	Платифиллина гидротартрат	0,13
34.	Прозерин	0,19
35.	Прокаина гидрохлорид (новокаин)	0,18
36.	Прокаинамида гидрохлорид (новокаиномид)	0,22
37.	Теofilлин-этилendiамин (эуфиллин)	0,17
38.	Тетракаина гидрохлорид (дикаин)	0,18
39.	Тиаминa гидрохлорид	0,21
40.	Фенилэфрина гидрохлорид (мезатон)	0,28
41.	Цинка сульфат гептагидрат	0,12
42.	Эфедрина гидрохлорид	0,28

Таблица #6.1.1.-22

Соответствие массы и 1 миллиона единиц для некоторых антибиотиков

№	Наименование антибиотика	Граммы
1.	Амоксициллин	1,0
2.	Ампициллин	1,0
3.	Ампициллин натрия	1,0
4.	Ампициллин тригидрат	1,0
5.	Амфотерицин В	1,38
6.	Бензилпенициллин калия	0,625
7.	Бензилпенициллин натрия	0,65
8.	Бензилпенициллина новокаиновая соль	1,0
9.	Гентамицина сульфат	1,7
10.	Грамицидин	1,1
11.	Доксициклина гиклат	1,15
12.	Канамицина сульфат	1,0
13.	Карбенициллин динатрия	1,3
14.	Клиндамицина гидрохлорид	1,1
15.	Клиндамицина фумарат	1,1
16.	Леворин	0,02
17.	Леворин натрия	0,02
18.	Линкомицина гидрохлорид	1,1
19.	Мономицин	1,0
20.	Неомицина сульфат	1,56
21.	Нистатин	0,25
22.	Оксациллин натрия	1,1
23.	Окситетрациклина дигидрат	1,0
24.	Олеандомицина фосфат	1,3
25.	Олететрин	1,0
26.	Полимиксина В сульфат	0,1
27.	Полимиксина М сульфат	0,125
28.	Ристомиицина сульфат	1,25
29.	Стрептомицина сульфат	1,0
30.	Тетрациклин	1,0
31.	Тетрациклина гидрохлорид	1,0
32.	Феноксиметилпенициллин	0,6
33.	Цефазолин	1,0
34.	Цефазолин натрия	1,0
35.	Цефалексин	1,0
36.	Цефокситин	1,0
37.	Цефотаксим	1,0
38.	Цефоперазон	1,0
39.	Цефтазидим	1,0
40.	Цефтриаксон	1,2
41.	Цефуросоксим	1,0
42.	Эритромицин	1,11
43.	Эритромицина фосфат	1,0

При изготовлении глазных капель, офтальмологических растворов и примочек, в состав которых входят антибиотики, прописанные в единицах действия, определение массы навески порошка антибиотика производят с учетом зависимости между массой и активностью антибиотика в соответствии с таблицей #6.1.1.-22.

#### ИЗГОТОВЛЕНИЕ КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

Концентрированные растворы (концентраты) — заранее изготовленные растворы веществ более высокой концентрации, чем та, в которой эти вещества выписываются в рецептах. К концентратам относят также концентрированные экстракты из некоторых лекарственных растений, изготовленные на фармацевтических предприятиях, например, экстракты (концентраты) валерианы, горицвета, пустырника и другие. Концентраты предназначены для быстрого и качественного изготовления жидких лекарственных средств.

Рекомендуется изготавливать концентраты из веществ гигроскопичных, выветривающихся на воздухе, содержащих значительное количество кристаллизационной воды. Номенклатура концентрированных растворов определяется спецификой рецептуры и объемом работы аптеки и утверждается в соответствии с требованиями нормативных документов. Концентраты изготавливают по мере необходимости с учетом срока их годности.

Концентраты изготавливают массовым методом в мерной посуде в асептических условиях, используя свежеприготовленную воду очищенную. Если приготовление ведется не в мерной посуде, то объем воды очищенной рассчитывают с использованием значения плотности концентрата или КУО веществ.

Изготовленные растворы подвергают полному химическому контролю, фильтруют и проверяют на отсутствие механических включений.

При изготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, так как при понижении температуры возможна кристаллизация растворенного вещества. Отклонение в концентрации растворов допускается в пределах, установленных в статье #6.3.1. В случае превышения нормы допустимого отклонения производят исправление концентрации раствора.

Емкости с концентратами оформляют этикетками с указанием наименования и концентрации раствора, номера серии и анализа, даты изготовления, срока годности.

Концентраты хранят в зависимости от физико-химических свойств веществ, вхо-

дящих в их состав, в простерилизованных плотно закупоренных контейнерах (баллонах, штангласах), в защищенном от света месте, при температуре от 2°C до 8°C или не выше 25°C.

Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налетов раньше истечения установленного срока годности являются признаками непригодности растворов.

#### ПРИМЕРЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

При изготовлении 50 % (м/об) раствора глюкозы необходимо учитывать содержание влаги в веществе. Количество глюкозы, рассчитанное с учетом влаги, помещают в мерную колбу и растворяют в части горячей воды при перемешивании. После охлаждения доводят водой очищенной до метки и фильтруют.

При изготовлении 50 % (м/об) раствора кальция хлорида не в мерной посуде для расчета количества прибавляемой воды очищенной необходимо учитывать либо плотность получаемого 50 % раствора (плотность — 1,207 г/мл), либо КУО кальция хлорида (0,58 мл/г).

#### ИСПРАВЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ РАСТВОРОВ

Если концентрация раствора выше требуемой, то объем воды очищенной (мл), необходимый для разведения полученного раствора, рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot (C - B)}{B},$$

где:

А — объем изготовленного раствора, мл;  
С — фактическая концентрация раствора, %;  
В — требуемая концентрация раствора, %.

Общий объем полученного раствора увеличится на прибавленный объем воды очищенной.

Если концентрация раствора ниже требуемой, то массу вещества (г) для укрепления полученного раствора рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot (B - C)}{100\rho - B},$$

где:

А — объем изготовленного раствора, мл;  
В — требуемая концентрация раствора, %;  
С — фактическая концентрация раствора, %;  
ρ — плотность раствора при 20°C, г/мл.

Общий объем полученного раствора увеличится с учетом КУО вещества, взятого для укрепления.

В случае укрепления растворов глюкозы расчеты проводят с учетом процента влажности.

Концентрированные растворы после их разведения или укрепления следует анализировать повторно.

## #6.1.2. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

### ПОРОШКИ

**Приготовление простых и сложных порошков из веществ, прописанных в равных и резко отличающихся количествах, с трудноизмельчаемыми и легковесными веществами.**

Для расчета количества ингредиентов при распределительном способе прописывания порошков необходимо однократные дозы, указанные в рецепте (требовании), умножить на число доз.

При разделительном способе прописывания порошков следует взять количества ингредиентов, указанные в рецепте.

Приготовление порошков начинают с выбора ступки. Общая масса должна быть близка к оптимальной загрузке и не превышать максимальную загрузку. Номер ступки находят по диаметру ступки. Характеристики ступок приведены в таблице #6.1.2.-1.

Для порошков, в состав которых входят легковесные вещества, при выборе номера ступки масса легковесного компонента теоретически удваивается. Легковесными веществами являются ликоподий, магия карбонат основной легкий, кремния диоксид коллоидный, тальк и др. В зависимости от размера ступки подбирают пестик.

Взвешивание рассчитанного количества ингредиентов производят в зависимости от массы. В соответствии с массой ингредиента следует выбирать весы, у которых минимальная и максимальная нагрузка соответственно не больше и не меньше массы взвешиваемого компонента порошка.

Приготовление однокомпонентных порошков сводится к измельчению вещества, его дозированию и упаковке.

Вещество, измельчаемое в ступке первым, теряется в ее порах и порах пестика. Количество теряемого вещества зависит от структуры самого вещества.

Учитывая потери при затирании пор, в ступку первыми вносят:

– вспомогательное вещество или вещество общего списка;

– при отсутствии вспомогательного вещества и вещества общего списка — то вещество, которого прописано намного больше по сравнению с другими ингредиентами;

– если в рецепте прописаны два и более веществ в равных количествах, поры ступки затирают веществом, имеющим наименьшие абсолютные потери в ступке № 1 (таблица #6.1.2.-2);

– если вещества в данном варианте отличаются по размеру кристаллов, измельчение начинают с крупнокристаллического вещества.

В остальных случаях учитывают относительную потерю вещества.

Относительная потеря вещества — это абсолютная потеря вещества в рабочей ступке, выраженная в процентах. Рассчитывают по формуле:

$$\frac{a \cdot K \cdot 100}{m},$$

где:

$a$  — абсолютная потеря лекарственного вещества в ступке № 1 (таблица #6.1.2.-2), г;

$K$  — коэффициент рабочей поверхности ступки (показывает, во сколько раз рабочая поверхность данной ступки больше, чем ступки № 1). Находят по таблице #6.1.2.-1;

$m$  — масса вещества по прописи, г.

Порядок смешивания веществ зависит не только от их свойств, но и от количества. Первыми после затирания пор в ступку помещают труднопорошковые вещества: ментол, камфора, тимол и др. Их измельчают отдельно со вспомогательной жидкостью (этиловый спирт, эфир), количество которой зависит от формы кристаллов ингредиентов. Обычно на 1,0 г камфоры, ментола, тимола прибавляют 10 капель этилового спирта 96 % или 15 капель эфира. Для измельчения 1,0 г борной кислоты, натрия тетрабората прибавляют 5 капель этилового спирта 96 % или 8 капель эфира. С помощью этих жидкостей измельчают также йод, салициловую кислоту (ее частицы раздражают слизистую оболочку носоглотки).

Таблица #6.1.2.-1

№	Диаметр, мм	Рабочая поверхность		Рабочий объем, см <sup>3</sup>	Время измельчения, с	Максимальная загрузка, г	Оптимальная загрузка, г
		см <sup>2</sup>	K				
1.	50	45	1	20	60	1,0	0,5
2.	75	90	2	80	90	4,0	1,5
3.	86	90	2	80	90	4,0	1,5
4.	110	135	3	160	120	8,0	3,0
5.	140	225	5	320	150	16,0	6,0
6.	184	450	10	960	210	48,0	18,0
7.	243	765	17	2240	300	112,0	42,0

Таблица #6.1.2.-2

## Потери веществ при растирании в ступке № 1

Вещество	Потери, мг	Вещество	Потери, мг
Аскорбиновая кислота	12	Метилурацил	10
Ацетилсалициловая кислота	33	Натрия бензоат	20
Бензойная кислота	34	Натрия гидрокарбонат	11
Бензокаин (анестезин)	24	Натрия салицилат	23
Бромкамфора	15	Никотиновая кислота	15
Висмута нитрат основной, тяжелый	42	Папаверина гидрохлорид	10
Гексаметилентетрамин	26	Резорцин	27
Глюкоза моногидрат	7	Салициловая кислота	55
Дибазол	18	Сахароза	21
Калия бромид	15	Сера для наружного применения	24
Калия йодид	21	Синтомицин	30
Кальция глицерофосфат	25	Сульфадимидин (сульфадимезин)	18
Кальция карбонат	14	Сульфаниламид (стрептоцид)	23
Кальция лактат пентагидрат	12	Сульфатиазол (норсульфазол)	22
Камфора	24	Танин	11
Каолин тяжелый (глина белая)	14	Теобромин	18
Кодеин, кодеина фосфат сесквигидрат	7	Теofilлин	16
Кофеин	15	Терпингидрат	15
Кофеин-натрия бензоат	16	Фенилсалицилат	24
Ксероформ	57	Фенобарбитал	18
Магния оксид, легкий	16	Фталилсульфатиазол (фталазол)	19
Магния сульфат гептагидрат	17	Хинидина сульфат	21
Ментол	17	Хлорамфеникол (левомецетин)	29
Метамизол натрия (анальгин)	22	Цинка оксид	36

Легковесные вещества имеют высокую степень дисперсности, и поэтому их можно прибавлять к измельченной смеси кристаллических веществ без дополнительного измельчения.

Остальные порошки в этом случае вводятся до испарения спирта этилового или эфира, чтобы избежать укрупнения частиц. Ингредиенты полностью помещают в ступку и смешивают друг с другом, если их соотношение не превышает 1:5. Если же соотношение больше, то из ступки необходимо отсыпать часть порошка, внести входящие ингредиенты, соблюдая правило «от меньшего количества к большему».

Порошки должны быть измельчены до мелкого порошка (2.9.12) и быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом, если нет других указаний в частных статьях.

Вещества для присыпок растирают до очень мелкого порошка (2.9.12).

Разделение на дозы однокомпонентных и многокомпонентных порошков производится по массе с помощью весов и по объему с помощью дозаторов.

Для упаковки отдельных доз порошков используют бумажные капсулы. В зависимости от свойств входящих ингредиентов пользуются простыми, парафинированными, пергаментными капсулами.

**Изготовление порошков с веществами списка А и списка Б.**

При изготовлении порошков с веществами списка А или списка Б в количестве меньше 0,05 г на всю массу порошка используют тритурации. Тритурация — смесь вещества списка А или списка Б со вспомогательным наполнителем (как правило с лактозы моногидратом (молочный сахар)) в соотношении 1:10 или 1:100. Тритурация 1:10 содержит 1 часть вещества списка А или списка Б и 9 частей лактозы моногидрата. Она используется, как правило, когда в рецепте (требовании) общее количество вещества списка А или списка Б достигает десятых долей грамма. Тритурация 1:100 содержит 1 часть вещества списка А или списка Б и 99 частей лактозы и используется, как правило, тогда, когда общее количество вещества списка А или списка Б в рецепте не превышает тысячных долей грамма. Тритурации готовят в аптеке в количестве, достаточном для обеспечения примерно месячной потребности. Каждые 15 дней тритурации вновь перемешивают в отдельной ступке для уменьшения расслаивания.

*Пример приготовления тритурации атропина сульфата 1:100.* 4,95 г лактозы моногидрата помещают в отдельную ступку, тщательно измельчают, отсыпают часть его на капсулу, оставив в ступке около 0,05 г. На специальных весах из шкафа «А» отвешивают 0,05 г атропина сульфата, помещают в ступку, тщательно растирают до получения однородной смеси, затем в 7—9 приемов при тщательном перемешивании прибавляют остальное количество лактозы моногидрата, тритурацию помещают в небольшой штанглас с этикеткой:

*«Trituratio Atropini sulfatis 1:100 cum Saccharo lactis (0,001 Atropini sulfatis = 0,1 triturationis)»*

Дата. Подпись лица, изготовившего тритурацию».

Ценность лактозы как разбавителя заключается в том, что она не гигроскопична и имеет плотность (1,52 г/см<sup>3</sup>), близкую к плотности солей алкалоидов и других веществ списка А или списка Б.

Если в состав рецепта кроме вещества списка А или списка Б, выписанных в дозе меньше 0,05 г (т.е. в случае использования тритурации), входит сахароза, то, чтобы не увеличивать массу одного порошка, рекомендуется уменьшить количество сахара на массу тритурации. Если в рецепте отсутствует сахароза, то развеска порошка увеличится за счет тритурации.

**Приготовление порошков с пахучими, красящими веществами и экстрактами.**

В технологии порошков в основном используют экстракт белладонны (красавки). Используют два экстракта белладонны: густой, содержащий 1,4—1,6% алкалоидов в пересчете на гиосциамин, и сухой, содержащий 0,7—0,8% алкалоидов в пересчете на гиосциамин.

Для удобства работы в аптеках из экстракта густого готовят его раствор 1:2 по следующей прописи: 100 частей экстракта густого растворяют в смеси из 60 частей воды, 10 частей этилового спирта 90% и 30 частей глицерина 85%. Такие растворы густых экстрактов хранят не более 16 дней. На этикетках штангласов обозначают название раствора и число капель, которое соответствует 0,1 г исходного густого экстракта.

Если в рецепте нет точного указания о форме экстракта, следует использовать густой. Сухой экстракт белладонны и раствор густого экстракта белладонны применяются в двойном количестве. Способ приготовления с экстрактами зависит от консистентных свойств экстракта, входящего в их состав. Если в состав сложных порошков входит сухой экстракт 1:2, то готовят по общим правилам приготовления сложных порошков. Перед началом работы следует проверить разовую и суточную дозы экстракта белладонны как лекарственного средства списка Б.

Густые экстракты, обладая вязкой консистенцией, плохо распределяются в общей массе порошка и требуют специальных приемов при взвешивании: экстракт взвешивают на фильтровальной бумаге. Для последующего отделения бумаги наружную поверхность ее смачивают растворителем, который применяется для экстракции, — несколько капель 20% (об/об) этилового спирта.

Густой экстракт вносят в порошковую массу путем растирания. Готовят порошковую смесь по правилам сложных порошков, в ступке оставляют небольшое количество смеси (двойное по отношению к навеске густого экстракта), густой экстракт с головки пестика переносят на часть порошка, находящегося в ступке, путем осторожного, без сильного надавливания на пестик, вращения и растирания. Порошковую массу растирают до равномерного окрашивания, а затем смешивают с остальной массой порошка.

Раствор густого экстракта (1:2) отмеривают каплями равномерно в порошковую смесь в соответствии с указаниями на этикетке флакона-капельницы.

При использовании сухого или раствора густого экстракта белладонны масса одного порошка всегда будет больше, чем при использовании густого экстракта. Порошки с экстрактами отпускают в парафинированной или вощеной бумаге.

Сложные порошки, в состав которых входят красящие вещества (бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, калия перманганат, фурацилин, этакридина лактат, рибофлавин, акрихин и др.) или вещества с резким стойким запахом (тимол, камфора, ментол, ксероформ и др.), готовят на отдельном рабочем месте, применяя весы и ступку.

Красящие вещества легко втираются в поры ступки, и поэтому при приготовлении порошков соблюдается особый прием: красящее вещество

вносят в лунку готовой порошковой смеси и тщательно с ней смешивают.

Аналогично готовят порошки с пахучими веществами. Некоторые пахучие и летучие лекарственные средства одновременно представляют собой трудноизмельчаемые ингредиенты; их целесообразно измельчать в присутствии вспомогательных жидкостей.

### СУППОЗИТОРИИ

Различают ректальные (*Suppositoria rectalia*), вагинальные (*Suppositoria vaginalia*) суппозитории и палочки (*Bacilli*).

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см. Масса одного ректального суппозитория должна находиться в пределах от 1 г до 4 г. Масса одного ректального суппозитория для детей должна быть от 0,5 г до 1,5 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими, яйцевидными, в виде плоского тела с закругленным концом. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 г до 6 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Масса палочки должна быть от 0,5 г до 1 г.

Однородность суппозитория определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений, на срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Суппозитории могут быть рассчитаны на местное и резорбтивное действие.

Скорость всасывания при ректальном введении сравнима с подкожным и внутримышечным введением, поэтому необходима проверка доз фармацевтических субстанций списка А и списка Б. Дозы в этом случае сравнивают с высшими разовыми и суточными дозами для внутреннего применения.

Для приготовления суппозитория используют основы липофильные — масло какао, сплавы масла какао с парафином твердым и гидрогенизированными жирами, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, парафином твердым; гидрофильные — желатиноглицериновый гель, сплавы полиэтиленоксидов разной молекулярной массы и другие.

Суппозитории готовят по массе.

Если в рецепте не указано иное, то ректальные суппозитории готовят массой 3 г, вагинальные суппозитории — не менее 4 г.

Если в состав суппозитория входят фармацевтические субстанции списка А и списка Б, то необходимо проверять дозы. Дозы в этом случае сравнивают с высшими разовыми и суточными дозами для внутреннего применения.

Суппозитории изготавливают выливанием расплавленной массы в формы и выкатыванием.

При использовании метода выливания проводят расчет количества основы, учитывая прямой и обратный заместительный коэффициент.

### Введение действующих веществ в суппозитории.

Вещества вводят в суппозитории, учитывая их растворимость в основе и воде, а также выписанные количества.

1. Вещества, растворимые в жирах (фенол, хлоралгидрат, камфора, тимол и др.), вводят в суппозиторные основы, растворяя в расплавленной основе. При необходимости для повышения температуры плавления массы вводят парафин твердый, воск в количестве до 5 % от массы основы.

2. Вещества, растворимые в воде (соли алкалоидов, этакридина лактат, колларгол, протаргол, новокаин, гексаметиленetetрамин, калия йодид и др.), предварительно растворяют в минимальном количестве воды. Если водорастворимого вещества выписано много и требуется большое количество воды, вещество вводят суспензионно.

Колларгол, протаргол и танин вводят в суппозиторную основу только в виде водных или водно-глицериновых растворов.

3. Вещества, нерастворимые ни в воде, ни в основе (дерматол, ксероформ, висмута нитрат основной, стрептоцид и др.), вводят в основы суспензионно.

Если указанные вещества прописаны в небольших количествах (до 5 %), их растирают с несколькими каплями жирного масла, а затем смешивают с измельченной основой.

Если вещества прописаны в значительных количествах, их измельчают в ступке, а затем смешивают с измельченной основой.

## #6.1.3. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

### ЛИНИМЕНТЫ

Различают гомогенные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные линименты.

*Гомогенные линименты*, или линименты растворы, представляют собой жидкие прозрачные смеси жирных масел с эфирными маслами, хлороформом, скипидаром, метилсалицилатом. Гомогенные линименты готовят по общим правилам растворения и смешивания жидкостей: твердые растворимые вещества предварительно растворяют в той жидкости, в которой они лучше растворимы, приготовление ведут в контейнере для отпуска, пахучие и летучие вещества вводят в линименты в последнюю очередь.

*Суспензионные линименты* представляют собой взвеси нерастворимых в воде, глицерине, маслах и других жидкостях веществ (сульфаниламидные производные, ксероформ, цинка оксид, крахмал, глина белая). При изготовлении суспензионных линиментов вещества растираются в мельчайший порошок, а затем смешиваются с одним из имеющихся в прописи наименее

вязким и нелетучим растворителем. Суспензионные линименты характеризуются невысокой седиментационной устойчивостью, для повышения которой можно использовать загустители (аэросил в количестве 3—5 % от общей массы).

*Эмульсионные линименты* представляют собой эмульсии первого или второго рода. Эмульсионные линименты нуждаются в использовании эмульгаторов, которые или вводятся дополнительно к двум несмешивающимся фазам, или образуются в результате взаимодействия ингредиентов. Например, линимент бензилбензоата и линимент полисульфидный.

*Rp.: Linimenti Benzylis benzoatis 100,0*

Состав:	
для взрослых:	для детей до 3 лет:
<i>Бензилбензоат</i> — 20,0 г	<i>Бензилбензоат</i> — 10,0 г
<i>Мыло зеленое</i> — 2,0 г	<i>Мыло зеленое</i> — 2,0 г
<i>Вода очищенная</i> — 78,0 г	<i>Вода очищенная</i> — 88,0 г

При изготовлении линимента бензилбензоата в качестве эмульгатора целесообразно использовать мыло зеленое, так как оно разрыхляет кожу и усиливает фармакологический эффект бензилбензоата. В контейнер для отпуска помещают 78 мл (88 мл) воды очищенной, растворяют 2,0 г мыла зеленого, прибавляют 20,0 г (10,0 г) бензилбензоата и тщательно встряхивают.

Для повышения стабильности допускается заменять 1,0 г мыла зеленого на 1,0 г эмульгатора Т-2. В контейнер для приготовления помещают 76 мл воды очищенной и растворяют 1,0 г мыла зеленого. В подогретой ступке расплавляют 1,0 г эмульгатора Т-2, прибавляют 2 мл горячей воды очищенной, эмульгируют до потрескивания и разбавляют, при энергичном перемешивании, водным раствором мыла зеленого, прибавляя его по частям. К полученной смеси эмульгаторов по частям прибавляют 20,0 г бензилбензоата и перемешивают.

*Комбинированные линименты* представляют собой сочетание двух и более систем — раствор, суспензия, эмульсия.

При оценке качества приготовленного линимента проверяют соответствие цвета и запаха ингредиентам. Отклонение общей массы и массы отдельных ингредиентов должны укладываться в нормы допустимых отклонений, как указано в разделе #6.3.1. *Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в аптеках.*

## МАЗИ

По типу дисперсных систем различают гомогенные (сплавы, растворы, экстракционные мази) и гетерогенные (суспензионные, эмульсионные и комбинированные) мази.

Гомогенные мази — мази, в которых действующие вещества распределены в основе по типу раствора, т.е. доведены до молекулярной дисперсности.

Гетерогенные мази характеризуются наличием межфазной поверхности между действующими веществами и основой.

Для приготовления мазей используют основы гидрофильные — гели метилцеллюлозы и натрия карбоксиметилцеллюлозы, комбинации полиэтиленоксидов и другие полимеры; гидрофобные — природные жиры (свиной, говяжий), гидрогенизаты растительных масел (соевого, подсолнечного, касторового и других), сплавы гидрогенизированных жиров с растительными маслами и жироподобными веществами; углеродородные — вазелин, силиконовые (эсилон-аэросильная) основы; абсорбционные — сплавы вазелина с ланолином безводным в различных соотношениях, ланолин безводный и другие; водосмывные — эмульсионные основы типа «масло-вода», приготовленные с использованием поверхностно-активных веществ, высокогидрофильных неорганических (бентониты), органических (водорастворимые эфиры целлюлозы) веществ и их смесей.

Мази готовят по массе. Масса мази определяется как сумма количеств ингредиентов, входящих в пропись.

Если нет других указаний, то в качестве основы используют:

- для глазных мазей — стерильный сплав вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ, с ланолином безводным в соотношении 9:1;
- для мазей с антибиотиками — стерильный сплав вазелина с ланолином безводным 6:4;
- для других мазей основу подбирают с учетом физико-химической совместимости компонентов мази.

Если масса мази меньше либо равна 30,0 г, компоненты основы можно расплавлять в подогретой ступке. Если масса мази более 30,0 г, то компоненты основы расплавляют в выпарительной чашке на водяной бане. Сплавление начинают с наиболее тугоплавких компонентов.

При отсутствии указаний концентрации действующего вещества следует готовить мазь 10 %, кроме мазей, содержащих фармацевтические субстанции списка А и списка Б.

## Введение действующих веществ в мази.

Вещества вводят в мази, учитывая их растворимость в основе и воде, а также выписанные количества. Различают следующие группы веществ:

1. Вещества, растворимые в основе.
2. Вещества, нерастворимые в основе, но растворимые в воде:
  - протаргол, колларгол, танин растворяют в равном количестве воды (к протарголу для облегчения растворения можно прибавить 1-2 капли глицерина 85 % и затем растереть с водой);



- резорцин, цинка сульфат вводят в мази (кроме глазных) по типу суспензий;
- антибиотики вводят в мази по типу суспензий;
- густые и сухие экстракты растворяют в равном количестве либо смеси этиловый спирт 90% вода очищенная глицерин 85% (1:6:3, об/об/об).

При изготовлении эмульсионных мазей используют воду. Вода может быть:

- в прописи рецепта, либо прописан водный раствор других веществ. В этом случае действующие вещества растворяют в прописанном растворе;
- в составе ланолина водного (если в рецепте не указан тип ланолина, то используют водный); в таком случае водный ланолин заменяют на безводный, а в воде растворяют вещества;
- если в прописи рецепта не содержится вода, ее берут минимальное количество, требуемое для растворения действующего вещества. При приготовлении эмульсионных мазей на вазелине, не содержащих в своем составе эмульгатора, используют до 5% воды (вазелин инкорпорирует до 5% воды).

3. Вещества, нерастворимые ни в основе, ни в воде.

Способ приготовления суспензионных мазей зависит от процентного содержания действующих веществ:

- до 5% — вещества растирают с половинным количеством жидкости, родственной основе (для углеводородных основ это вазелиновое масло, для жировых — жирные масла, для гидрофильных — вода, этиловый спирт 90%, глицерин 85%);
- от 5% до 25% — вещества растирают с половинным количеством (от массы веществ) расплавленной основы;
- 25% и более (пасты) — вещества растирают вначале с половинным количеством расплавленной основы, а затем по частям вводят оставшуюся расплавленную основу.

Летучие вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь при температуре не выше 40°C.

Комбинированные мази — это многофазные системы, представляющие собой сочетание различных типов дисперсных систем (растворов, эмульсий, суспензий). В такие мази одновременно прописываются вещества с различными физико-химическими свойствами.

Для приготовления комбинированных мазей могут использоваться мазевые основы, относящиеся к различным группам (гидрофобные, водорастворимые, абсорбционные, водосмывные).

При приготовлении комбинированных мазей придерживаются следующего порядка: вначале сплавляют компоненты основы (мазь-сплав), затем в основе растворяют ве-

щества (мазь-раствор), следующей готовят мазь-суспензию и в последнюю очередь — мазь-эмульсию. Если вещество, образующее мазь-раствор, является пахучим и летучим, его вводят в последнюю очередь.

#### Глазные мази.

Глазные мази предназначены для нанесения на конъюнктиву глаза путем закладывания за веко при помощи специальных шпатель. Они выделяются в отдельную группу и к ним предъявляются следующие требования:

- не должны содержать твердых частиц с острыми гранями, способными травмировать конъюнктиву;
- должны легко, а лучше самопроизвольно распределяться по влажной слизистой оболочке;
- глазные мази готовят в асептических условиях.

Глазные мази должны изготавливаться на основах высокого качества и содержать твердую фазу в состоянии тончайшей дисперсности. Основа должна быть нейтральной, стерильной, равномерно распределяющейся по слизистой оболочке глаза и не содержащей посторонних примесей.

В качестве компонента основы для глазных мазей применяют вазелин, не содержащий восстанавливающих веществ. Он может быть получен в аптечных условиях путем обработки вазелина по следующей методике. Вазелин расплавляют, прибавляют 2% активированного угля, смесь нагревают до 150°C. Нагревание при этой температуре продолжают при перемешивании в течение 1 ч. При этом происходит удаление летучих примесей и адсорбция красящих и посторонних органических веществ. Затем вазелин фильтруют через складчатый фильтр, используя воронки для горячего фильтрования, или в сушильном шкафу при температуре от 90°C до 100°C в стерильные воздухопроницаемые контейнеры. Определение восстанавливающих веществ проводят по методике, описанной в статье *Вазелин*.

Основу для глазных мазей получают путем сплавления ланолина безводного и вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ, в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане. Расплавленную основу процеживают через несколько слоев марли, фасуют в сухие стерильные стеклянные контейнеры, обвязывают пергаментной бумагой и стерилизуют в воздушном стерилизаторе при температуре 180°C в течение 30—40 мин или при температуре 200°C в течение 15—20 мин в зависимости от объема.

В ряде случаев для приготовления глазных мазей используют гидрофильные основы.

Все водорастворимые вещества (соли алкалоидов, азотистых оснований, протар-

гол, цинка сульфат, резорцин и др.) предварительно растворяют в стерильной воде очищенной.

При изготовлении глазных суспензионных мазей особое внимание обращают на степень дисперсности веществ. Нерастворимые или труднорастворимые вещества (ртути оксид желтый, ртути амидохлорид, ксероформ и др.) вводят в виде мельчайших порошков после тщательного растирания их со вспомогательной жидкостью (родственной основе и веществу), взятой в половинном количестве от массы твердого вещества.

#### **Мази с антибиотиками.**

Мази с антибиотиками готовят в асептических условиях по общим правилам изготовления мазей. Глазные мази с антибиотиками готовят на основе для глазных мазей.

Мази с бензилпенициллином применяют в глазной практике и дерматологии. Мази готовят из расчета 10 000 ЕД в 1 г. В аптечных условиях следует готовить мази с солями бензилпенициллина только тритурационного типа, т.е. вводить бензилпенициллин в основу в нерастворенном виде, так как в водном растворе пенициллин быстро инактивируется.

Отпускают глазные мази и мази с антибиотиками в стерильных воздухонепроницаемых контейнерах.

## **# 6.2. ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

В оценке качества лекарственных средств аптечного изготовления основную роль играет химический контроль. В условиях аптек проводят экспресс-анализ лекарственных средств, который отличается быстротой проведения, простотой используемых методик, требует минимального количества испытуемого образца и реактивов.

Данный раздел содержит методики экспресс-анализа часто встречающихся прописей экстемпоральных лекарственных средств. Экстемпоральные лекарственные средства должны выдерживать требования статьи #6.3.1. *Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в аптеках.*

*Аминокапроновой кислоты 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 % раствор (001)*

*Аминокапроновой кислоты 5 % раствор для инъекций (002)*

*Аскорбиновой кислоты 2 % раствор (003)*

*Аскорбиновой кислоты порошок (004)*

*Борной кислоты 2 %, 3 %, 4 % раствор (005)*

*Глутаминовой кислоты 1 % раствор для инъекций (006)*

*Глюкозы 5 % раствор (007)*

*Глюкозы 5 %, 10 %, 20 %, 30 % раствор без стабилизатора (008)*

*Глюкозы 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 40 % раствор со стабилизатором (009)*

*Глюкозы 10 % раствор с калия хлоридом (010)*

*Дибазола 0,5 %, 1 %, 2 % раствор (011)*

*Дибазола порошок (012)*

*Димедрола 0,1 %, 1 % раствор (013)*

*Димедрола 0,25 %, 0,5 % раствор (014)*

*Димедрола 1 %, 2 % раствор (015)*

*Димедрола 1 %, 2 % раствор для инъекций (016)*

*Димедрола и кальция глюконата порошок (017)*

*Димедрола порошок (018)*

*Жидкость Петрова кровезамещающая (019)*

*Йода 1 %, 2 % раствор (020)*

*Йода 5 % раствор (021)*

*Йода 10 % раствор (022)*

*Калия бромид и магния сульфата раствор с глюкозой (023)*

*Калия йодида 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 % раствор (024)*

*Калия йодида 0,25 %, 1 %, 3 % раствор (025)*

*Калия йодида 20 % раствор (026)*

*Калия йодида и новокаина раствор (027)*

*Калия йодида и эуфиллина раствор (028)*

*Калия перманганата 0,0125 %, 1 %, 5 % раствор (029)*

*Калия хлорида 4 %, 5 %, 7,5 % раствор (030)*

*Кальция хлорида 1 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 5 %, 10 % раствор (031)*

*Кальция хлорида 1 %, 10 % раствор для инъекций (032)*

*Кальция хлорида 50 % раствор (033)*

*Кардиоплегический раствор № 1, № 2, № 3 (034)*

*Колларгол с глицерином (035)*

*Колларгола 1 %, 2 %, 3 % раствор (036)*

*Колларгола 1 %, 2 %, 3 %, 5 % раствор (037)*

*Магния сульфата 1 %, 5 %, 14 %, 25 %, 33 % раствор (038)*

*Магния сульфата 25 %, 33 % раствор для инъекций (039)*

*Натрия бромид 1 %, 2 %, 3 % раствор (040)*

*Натрия бромид 3 % раствор с настоем валерианы (041)*

*Натрия бромид 20 % раствор (042)*

*Натрия бромид и аскорбиновой кислоты раствор с глюкозой (043)*

*Натрия бромида и магния сульфата раствор с глюкозой (044)*

*Натрия гидрокарбоната 4 % раствор для инъекций (045)*

*Натрия гидрокарбоната 4 % раствор для инъекций стабилизированный (046)*

*Натрия тетраборат с глицерином (047)*

*Натрия тетрабората и натрия гидрокарбоната раствор (048)*

*Натрия тиосульфата 0,25 %, 2 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 % раствор (049)*

*Натрия хлорида 0,9 %, 2 % раствор (050)*

*Никотиамида 1 % раствор для инъекций (051)*

*Никотиновой кислоты 0,1 %, 0,5 %, 1 % раствор (052)*

*Никотиновой кислоты 1 % раствор для инъекций (053)*

*Пероксида водорода 3 % раствор с натрия бензоатом (054)*

*Пиридоксина гидрохлорида порошок (055)*

*Протаргола 1 %, 2 %, 3 %, 5 % раствор (056)*

*Раствор по Демьяновичу № 1 (057)*

*Раствор Рингера (058)*

*Рибофлавина 0,02 % раствор (059)*

*Рибофлавина, аскорбиновой кислоты и никотиновой кислоты раствор (060)*

*Рибофлавина и аскорбиновой кислоты раствор (061)*

*Сульфацила натрия 15 %, 20 %, 30 % раствор (062)*

*Фурацилина 0,02 % раствор (063)*

*Фурацилина 0,02 % раствор изотонический (064)*

*Хлоргексидина биглюконата 0,02 %, 0,05 % раствор (065)*

*Хлористоводородной кислоты 1 %, 2 % раствор (066)*

*Хлористоводородной кислоты 10 % раствор (067)*

*Цинка сульфата 0,25 %, 1 %, 2 % раствор с борной кислотой (068)*

*Цинка сульфата 2 % раствор (069)*

*Эуфиллина 1 % раствор (070)*

*Эуфиллина 1 %, 2 %, 2,4 % раствор изотонический (071)*

*Эуфиллина порошок с глюкозой (072)*

*Эуфиллина порошок с сахарозой (073)*

## **АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 % РАСТВОР (001)**

### **СОСТАВ**

Аминокaproновая кислота ( $C_6H_{13}NO_2$ ; М.м. 131,2) — 5,0 г, 10,0 г, 20,0 г, 30,0 г, 50,0 г;

Вода очищенная — до 1000 мл.

### **ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость.

### **ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** К 3—5 каплям испытуемого образца прибавляют 2-3 капли *раствора нингидрина Р* и нагревают до кипения. Появляется синефиолетовое окрашивание.

**В.** К 2 каплям испытуемого образца прибавляют 1 мл *раствора хлорамина Р*, 1 мл раствора 10 г/л *фенола Р* и нагревают на водяной бане в течение 2 мин. Появляется синее окрашивание.

**С.** 2 мл испытуемого образца нейтрализуют 0,1 М раствором *натрия гидроксида* до появления отчетливой красной окраски, используя в качестве индикатора 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р*, прибавляют 2 капли *раствора формальдегида Р*, предварительно нейтрализованного 0,1 М раствором *натрия гидроксида* до появления слабо-розовой окраски, используя в качестве индикатора 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р*, и встряхивают. Раствор обесцвечивается.

### **КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

К 2,0 мл 0,5 % и 1 % испытуемого раствора или к 0,5 мл 2 %, 3 % и 5 % испытуемого раствора прибавляют 5 мл *воды Р*, 5 мл *раствора формальдегида Р*, предварительно нейтрализованного по *раствору фенолфталеина Р*, встряхивают и через 2 мин титруют 0,1 М раствором *натрия гидроксида* до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора *раствор фенолфталеина Р1*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 13,12 мг  $C_6H_{13}NO_2$ .

## **АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ 5 % РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (002)**

### **СОСТАВ**

Аминокaproновая кислота ( $C_6H_{13}NO_2$ ; М.м. 131,2) — 50,0 г;

Натрия хлорид (NaCl; М.м. 58,44) — 9,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

### **ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Бесцветная прозрачная жидкость со значением pH от 7,0 до 8,0.

### **ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** К 3—5 каплям испытуемого образца прибавляют 2-3 капли *раствора нингидрина Р* и нагревают до кипения. Появляется синефиолетовое окрашивание.

**В.** К 2 каплям испытуемого образца прибавляют 1 мл *раствора хлорамина Р*, 1 мл раствора 10 г/л *фенола Р* и нагревают на водяной бане в течение 2 мин. Появляется синее окрашивание.

**С.** 2 мл испытуемого образца нейтрализуют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления отчетливой красной окраски, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р, прибавляют 2 капли раствора формальдегида Р, предварительно нейтрализованного 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления слабо-розовой окраски, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р, и встряхивают. Раствор обесцвечивается.

**Д.** К 2 мл испытуемого образца дают реакцию (а) и (с) на натрий (2.3.1).

**Е.** К 3 каплям испытуемого образца прибавляют 3 капли кислоты азотной разведенной Р, 3 капли раствора серебра нитрата Р1, перемешивают и отстаивают. Образуется белый творожистый осадок.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### Натрия хлорид.

###### МЕТОД 1

К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего Р, по каплям кислоту уксусную разведенную Р до зелено-желтого окрашивания и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl.

###### МЕТОД 2

1,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до появления оранжево-желтого окрашивания, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора калия хромата Р.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl.

##### Аминокапроновая кислота.

###### МЕТОД 1

К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл воды Р, 5 мл раствора формальдегида Р, предварительно нейтрализованного по раствору фенолфталеина Р, встряхивают и через 2 мин титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор фенолфталеина Р1.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,12 мг  $C_6H_{13}NO_2$ .

###### МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6).

Содержание кислоты аминокaproновой (мг/мл) рассчитывают по формуле:

$$\frac{n - (n_0 + 0,00170 \cdot c) \cdot 10}{0,00178},$$

где:

$n$  — показатель преломления испытуемого образца;

$n_0$  — показатель преломления воды;

0,00170 — величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации натрия хлорида на 1 %;

0,00178 — величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации кислоты аминокaproновой на 1 %;

$c$  — концентрация натрия хлорида в испытуемом образце, %.

## АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ 2 % РАСТВОР (003)

### СОСТАВ

Аскорбиновая кислота ( $C_6H_8O_6$ ; М.м. 176,1) — 2,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата Р2. Образуется темно-серый осадок.

**В.** К 0,2 мл испытуемого образца прибавляют по каплям раствор 1 г/л дихлорфенолиндифенола натриевой соли Р в 96 % спирте Р. Синяя окраска последнего исчезает.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

#### МЕТОД 1

К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл раствора калия йодида Р1, 2 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, Р, 1 мл раствора 274 г/л кислоты хлористоводородной разведенной Р и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления слабо-синего окрашивания.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 8,806 мг  $C_6H_8O_6$ .

#### МЕТОД 2

К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина Р1 и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 17,61 мг  $C_6H_8O_6$ .

## АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПОРОШОК (004)

### СОСТАВ

Аскорбиновая кислота ( $C_6H_8O_6$ ; М.м. 176,1) — 0,05 г;

Глюкоза моногидрат ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ; М.м. 198,2) — 0,1 г.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый однородный порошок кисло-сладкого вкуса.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 0,15 г испытуемого образца растворяют в 9 мл воды *P* (раствор *A*). К 2 мл раствора *A* прибавляют 3 капли раствора серебра нитрата *P2*. Образуется осадок серого цвета.

**В.** К 2 мл раствора *A* прибавляют по каплям раствор 1 г/л дихлорфенолиндифенола натриевой соли *P* в 96 % спирте *P*. Синее окрашивание последнего исчезает.

**С.** К 5 мл раствора *A* прибавляют 1 каплю раствора водорода пероксида концентрированного *P*, 2 капли раствора аммиака разведенного *P2*, кипятят в течение 1 мин и прибавляют 0,5 мл раствора медно-тартратного *P*. Образуется коричневатокрасный осадок.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Аскорбиновая кислота.** 0,05 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P*, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина *P1* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 17,61 мг  $C_6H_8O_6$ .

## Глюкоза.

## МЕТОД 1

0,05 г испытуемого образца растворяют в 7,5 мл воды *P*. 1,0 мл полученного раствора титруют 0,05 *M* раствором йода до появления желтого окрашивания, прибавляют 4,0 мл 0,05 *M* раствора йода, 0,3 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P* и выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте. Прибавляют 0,5 мл кислоты серной разведенной *P* и избыток йода титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата соответствует 9,91 мг  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ .

## МЕТОД 2

0,15 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды *P* и определяют показатель преломления (2.2.6).

Содержание глюкозы в граммах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(n - (n_0 + 0,00160 \cdot c)) \cdot 2 \cdot b}{0,00129 \cdot m \cdot 100},$$

где:

*n* — показатель преломления испытуемого образца;

*n*<sub>0</sub> — показатель преломления воды;

0,00160 — величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации кислоты аскорбиновой на 1 %;

0,00129 — величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации глюкозы на 1 %;

*c* — концентрация кислоты аскорбиновой в растворе, %;

*m* — масса навески испытуемого образца, г;

*b* — средний вес порошка, г.

## БОРНОЙ КИСЛОТЫ 2 %, 3 %, 4 % РАСТВОР (005)

## СОСТАВ

Борная кислота ( $H_3BO_3$ ; *M.m.* 61,8) — 2,0 г, 3,0 г, 4,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

0,5 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 2 мл 96 % спирта *P*. Раствор горит пламенем, окаймленным зеленым цветом.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл глицерина (85%) *P*, предварительно нейтрализованного 0,1 *M* раствором натрия гидроксида по фенолфталеину до устойчивого розового окрашивания, перемешивают и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 2 капли раствора фенолфталеина *P1*. Затем к раствору прибавляют еще 5 мл глицерина (85%) *P*, предварительно нейтрализованного 0,1 *M* раствором натрия гидроксида по фенолфталеину до устойчивого розового окрашивания. Если окраска при этом исчезает, снова титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до появления розовой окраски. Прибавление нейтрализованного глицерина (85%) *P* и титрование 0,1 *M* раствором натрия гидроксида продолжают до появления розовой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 6,183 мг  $H_3BO_3$ .

## ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ 1 % РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (006)

## СОСТАВ

Глутаминовая кислота ( $C_5H_9NO_4$ ; *M.m.* 147,1) — 10,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 3,4 до 3,6.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 2-3 капли раствора нингидрина *P1* и на-

гревают в водяной бане в течение 1 мин. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

**В.** 2 капли испытуемого образца выпаривают досуха, прибавляют несколько крупинок *резорцина Р*, 5 капель *кислоты серной Р* и нагревают до появления зелено-коричневого окрашивания. Охлаждают, прибавляют 5 мл *воды Р* и 5 мл *раствора аммиака разведенного Р1*. Появляется красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флуоресценцией.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* до изменения окраски раствора от желтой до голубовато-зеленой, используя в качестве индикатора *раствор бромтимолового синего Р1*.

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 14,71 мг  $C_5H_9NO_4$ .

### ГЛЮКОЗЫ 5% РАСТВОР (007)

#### СОСТАВ

Глюкоза безводная ( $C_6H_{12}O_6$ ; М.м. 180,2) — 5,0 г;  
Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

К 1 мл испытуемого образца прибавляют 1—2 мл *реактива Фелинга Р* и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого образца помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10,0 мл 0,05 М *раствора йода*, 0,5 мл *раствора натрия гидроксида Р*. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 3—5 мл *кислоты серной разведенной Р* и выделившийся йод титруют 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 9,009 мг  $C_6H_{12}O_6$ .

##### МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{C_6H_{12}O_6} = 0,00142$ .

### ГЛЮКОЗЫ 5%, 10%, 20%, 30% РАСТВОР БЕЗ СТАБИЛИЗАТОРА (008)

#### СОСТАВ

Глюкоза безводная ( $C_6H_{12}O_6$ ; М.м. 180,2) — 50,0 г, 100,0 г, 200,0 г, 300,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость со значением pH от 3,8 до 6,5.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

К 1 мл испытуемого образца прибавляют 1—2 мл *реактива Фелинга Р* и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

Объем испытуемого образца, соответствующий 0,05 г глюкозы, помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10,0 мл 0,05 М *раствора йода*, 0,5 мл *раствора натрия гидроксида Р*. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 3—5 мл *кислоты серной разведенной Р* и титруют выделившийся йод 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 9,009 мг  $C_6H_{12}O_6$ .

##### МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{C_6H_{12}O_6} = 0,00142$ .

### ГЛЮКОЗЫ 5%, 10%, 20%, 25%, 40% РАСТВОР СО СТАБИЛИЗАТОРОМ (009)

#### СОСТАВ

Глюкоза безводная ( $C_6H_{12}O_6$ ; М.м. 180,2) — 50,0 г, 100,0 г, 200,0 г, 250,0 г, 400,0 г;

Натрия хлорид (NaCl; М.м. 58,44) — 0,26 г;

Хлористоводородной кислоты 0,1 М раствор — 5 мл;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость со значением pH от 3,0 до 4,1.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 1—2 мл *реактива Фелинга Р* и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

**В.** 2 мл испытуемого образца подкисляют *кислотой азотной разведенной Р*, прибавляют 0,4 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в *растворе аммиака Р*.

**С.** 20 мл испытуемого образца упаривают до объема 2 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).



## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Глюкоза.****МЕТОД 1**

Объем испытуемого образца, соответствующий 0,05 г глюкозы, помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10,0 мл 0,05 М раствора йода, 0,5 мл раствора натрия гидроксида Р. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 3—5 мл кислоты серной разведенной Р и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 9,009 мг  $C_6H_{12}O_6$ .

**МЕТОД 2**

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{C_6H_{12}O_6} = 0,00142$ .

**Хлористоводородная кислота.** 5,0 мл испытуемого образца титруют 0,01 М раствором натрия гидроксида до появления желтого окрашивания ( $V_1$ , мл), используя в качестве индикатора раствор метиленового красного Р.

1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,3646 мг HCl.

**Натрия хлорид.** К 5,0 мл испытуемого образца прибавляют 3 капли раствора бромфенолового синего Р, 2 капли кислоты уксусной разведенной Р и титруют 0,01 М раствором серебра нитрата до появления фиолетового окрашивания ( $V_2$ , мл).

Количество 0,01 М раствора серебра нитрата, израсходованное на титрование натрия хлорида, рассчитывают по формуле  $V_2 - V_1$ .

1 мл 0,01 М раствора серебра нитрата соответствует 0,5844 мг NaCl.

**ГЛЮКОЗЫ 10 % РАСТВОР С КАЛИЯ ХЛОРИДОМ (010)****СОСТАВ**

Глюкоза безводная ( $C_6H_{12}O_6$ ; М.м. 180,2) — 100,0 г;

Калия хлорид (KCl; М.м. 74,6) — 12,0 г, 18,0 г, 24,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 1—2 мл реактива Фелинга Р и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

**В.** 2 мл испытуемого образца подкисляют кислотой азотной разведенной Р, прибавляют

0,4 мл раствора серебра нитрата Р1. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака Р.

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на калий (2.3.1).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Калия хлорид.** 1,0 мл раствора титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до появления желтовато-коричневого окрашивания, используя в качестве индикатора раствор калия хромата Р.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 7,456 мг KCl.

**Глюкоза.****МЕТОД 1**

5,0 мл испытуемого образца доводят водой Р до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10,0 мл 0,05 М раствора йода, 0,5 мл раствора натрия гидроксида Р. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 3—5 мл кислоты серной разведенной Р и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 9,009 мг  $C_6H_{12}O_6$ .

**МЕТОД 2**

Определяют показатель преломления (2.2.6).

Содержание глюкозы в граммах рассчитывают по формуле:

$$\frac{n - (n_0 + 0,00127 \cdot c)}{0,00142 \cdot 100},$$

где:

$n$  — показатель преломления испытуемого образца;

$n_0$  — показатель преломления воды;

0,00127 — величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации калия хлорида на 1 %;

0,00142 — величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации глюкозы безводной на 1 %;

$c$  — концентрация калия хлорида, определенная как указано в разделе «Количественное определение. Калия хлорид», %.

**ДИБАЗОЛА 0,5%, 1%, 2% РАСТВОР (011)****СОСТАВ**

Дибазол ( $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ ; М.м. 244,7) — 5,0 г, 10,0 г, 20,0 г;

Хлористоводородной кислоты 0,1 М раствор — 10 мл;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 2,8 до 3,5.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 3 капли *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, 2-3 капли *0,05 М раствора йода* и встряхивают. Образуется красновато-серебристый осадок.

**В.** 2 мл испытуемого образца подкисляют *кислотой азотной разведенной Р*, прибавляют 0,4 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в *растворе аммиака Р*.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Дибазол.** К 10,0 мл 0,5 % испытуемого раствора или 5,0 мл 1 % и 2 % испытуемого раствора прибавляют 3-4 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *кислоту уксусную разведенную Р* до появления зеленовато-желтого окрашивания и титруют *0,1 М раствором серебра нитрата* до появления фиолетового окрашивания.

1 мл *0,1 М раствора серебра нитрата* соответствует 24,47 мг  $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ .

**Хлористоводородная кислота.** 5,0 мл испытуемого образца титруют *0,01 М раствором натрия гидроксида* до появления желтого окрашивания, используя в качестве индикатора *раствор метиленового красного Р*.

1 мл *0,01 М раствора натрия гидроксида* соответствует 0,3646 мг HCl.

## ДИБАЗОЛА ПОРОШОК (012)

## СОСТАВ

Дибазол ( $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ ; М.м. 244,7) — 0,001 г, 0,003 г, 0,005 г, 0,008 г;

Сахароза ( $C_{12}H_{22}O_{11}$ ; М.м. 342,3) [глюкоза моногидрат ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ; М.м. 198,2)] — 0,2 г.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*При использовании сахарозы в качестве наполнителя:* А, В.

*При использовании глюкозы в качестве наполнителя:* А, С.

**А.** 0,2 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды Р*, прибавляют 3 капли *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, 2-3 капли *0,05 М раствора йода* и встряхивают. Образуется красновато-серебристый осадок.

**В.** К 0,01 г испытуемого образца прибавляют 1—2 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, несколько кристаллов *резорцина Р* и кипятят в течение 1 мин. Появляется красное окрашивание.

**С.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 1 мл *воды Р*, 1 мл *реактива Фелинга Р* и на-

гревают до кипения. Образуется коричневатокрасный осадок.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,2 г испытуемого образца растворяют в 2 мл *воды Р*, прибавляют 3-4 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *кислоту уксусную разведенную Р* до появления зеленовато-желтого окрашивания и титруют *0,02 М раствором серебра нитрата* до появления фиолетового окрашивания.

1 мл *0,02 М раствора серебра нитрата* соответствует 4,89 мг  $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ .

## ДИМЕДРОЛА 0,1 %, 1 % РАСТВОР (013)

## СОСТАВ

Дифенгидрамина гидрохлорид ( $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ ; М.м. 291,8) — 0,1 г; 1,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл 1 % испытуемого образца прибавляют 3—5 капель *0,1 М раствора кислоты хлористоводородной*, 3—5 капель *раствора 10 г/л меди (II) сульфата Р*, 8—10 капель *раствора 10 г/л аммония тиоцианата Р*. Появляется коричневое окрашивание.

**В.** 1 мл 0,1 % испытуемого раствора и 0,2 мл 1 % испытуемого раствора выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 4-5 капель *кислоты серной Р*. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при прибавлении 2-3 капель *воды Р*.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

## МЕТОД 1

К 5,0 мл 0,1 % испытуемого раствора или 1,0 мл 1 % испытуемого раствора прибавляют 1-2 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *кислоту уксусную Р* до зеленовато-желтого окрашивания и титруют *0,02 М раствором серебра нитрата* до появления фиолетового окрашивания.

1 мл *0,02 М раствора серебра нитрата* соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

## МЕТОД 2

К 5,0 мл 0,1 % испытуемого раствора или 1,0 мл 1 % испытуемого раствора прибавляют 3—4 мл *хлороформа Р* и титруют *0,02 М раствором натрия гидроксида* при встряхивании до появления розового окрашивания водного слоя, используя в качестве индикатора *раствор фенолфталеина Р*.

1 мл *0,02 М раствора натрия гидроксида* соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .



**ДИМЕДРОЛА 0,25%, 0,5% РАСТВОР (014)****СОСТАВ**

Дифенгидрамина гидрохлорид ( $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ ; М.м. 291,8) — 0,025 г; 0,050 г;

Натрия хлорид ( $NaCl$ ; М.м. 58,44) — 0,085 г; 0,080 г;

Вода очищенная — до 10 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** 0,5 мл испытуемого раствора выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 4–5 капель *кислоты серной Р*. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при прибавлении 2–3 капель *воды Р*.

**В.** 0,5 мл испытуемого раствора дают реакции (b) и (с) на натрий (2.3.1).

**С.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р2*, 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в *кислоте азотной разведенной Р2* и растворимый в *растворе аммиака Р*.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

**Дифенгидрамина гидрохлорид.** К 2,0 мл 0,25% испытуемого раствора или 1,0 мл 0,5% испытуемого раствора прибавляют 3–4 мл *хлороформа Р* и титруют при встряхивании 0,02 М *раствором натрия гидроксида* до появления розового окрашивания водного слоя ( $A_{0,25\%}$  или  $A_{0,5\%}$  соответственно, мл), используя в качестве индикатора *раствор фенолфталеина Р*.

1 мл 0,02 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

**Натрия хлорид.** К 1,0 мл испытуемого раствора прибавляют 1–2 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *уксусную кислоту Р* до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до появления фиолетового окрашивания (В, мл).

Количество 0,1 М *раствора серебра нитрата* ( $X_{0,25\%}$  или  $X_{0,5\%}$ , мл), израсходованное на титрование натрия хлорида в 0,25% или 0,5% испытуемом растворе соответственно, рассчитывают по формулам:

$$X_{0,25\%} = B - \frac{A_{0,25\%}}{10},$$

$$X_{0,5\%} = B - \frac{A_{0,5\%}}{5}.$$

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 5,844 мг  $NaCl$ .

**ДИМЕДРОЛА 1%, 2% РАСТВОР (015)****СОСТАВ**

Дифенгидрамина гидрохлорид ( $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ ; М.м. 291,8) — 0,1 г; 0,2 г;

Вода очищенная — до 10 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 3–5 капель 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной*, 3–5 капель *раствора 10 г/л меди (II) сульфата Р*, 8–10 капель *раствора 10 г/л аммония тиоцианата Р*. Появляется коричневое окрашивание.

**В.** 0,2 мл испытуемого раствора выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 4–5 капель *кислоты серной Р*. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при прибавлении 2–3 капель *воды Р*.

**С.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р2*, 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в *кислоте азотной разведенной Р2* и растворимый в *растворе аммиака Р*.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ****МЕТОД 1**

К 1,0 мл 1% испытуемого раствора или 0,5 мл 2% испытуемого раствора прибавляют 1–2 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *кислоту уксусную Р* до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,02 М *раствором серебра нитрата* до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,02 М *раствора серебра нитрата* соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

**МЕТОД 2**

К 1,0 мл 1% испытуемого раствора или 0,5 мл 2% испытуемого раствора прибавляют 3–4 мл *хлороформа Р* и титруют 0,02 М *раствором натрия гидроксида* при встряхивании до появления розового окрашивания водного слоя, используя в качестве индикатора *раствор фенолфталеина Р*.

1 мл 0,02 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

**ДИМЕДРОЛА 1%, 2% РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (016)****СОСТАВ**

Дифенгидрамина гидрохлорид ( $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ ; М.м. 291,8) — 10,0 г; 20,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 5,0 до 6,5.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 3–5 капель 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной*, 3–5 капель *раствора 10 г/л меди*

(II) сульфата *P*, 8—10 капель раствора 10 г/л аммония тиоцианата *P*. Появляется коричневое окрашивание.

**В.** 0,2 мл испытуемого раствора выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 4-5 капель кислоты серной *P*. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при прибавлении 2-3 капель воды *P*.

**С.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной *P*2, 0,5 мл раствора серебра нитрата *P*1. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в кислоте азотной разведенной *P*2 и растворимый в растворе аммиака *P*.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

К 1,0 мл 1% испытуемого раствора или 0,5 мл 2% испытуемого раствора прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего *P*, по каплям кислоту уксусную *P* до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,02 *M* раствором серебра нитрата до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,02 *M* раствора серебра нитрата соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

##### МЕТОД 2

К 1,0 мл 1% испытуемого раствора или 0,5 мл 2% испытуемого раствора прибавляют 3—4 мл хлороформа *P* и титруют 0,02 *M* раствором натрия гидроксидом при встряхивании до появления розового окрашивания водного слоя, используя в качестве индикатора раствор фенолфталеина *P*.

1 мл 0,02 *M* раствора натрия гидроксидом соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

### ДИМЕДРОЛА И КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТА ПОРОШОК (017)

#### СОСТАВ

Дифенгидрамина гидрохлорид ( $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ ; *М.м.* 291,8) — 0,005 г;

Кальция глюконат ( $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ ; *М.м.* 448,4) — 0,25 г;

Сахароза ( $C_{12}H_{22}O_{11}$ ; *М.м.* 342,3) [глюкоза моногидрат ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ; *М.м.* 198,2)] — 0,1 г.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

При использовании сахарозы в качестве наполнителя: *A, B, C, D*.

При использовании глюкозы в качестве наполнителя: *A, B, C, E*.

**A.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 2-3 капли кислоты серной *P*. Появляется

желтое окрашивание, исчезающее при прибавлении нескольких капель воды *P*.

**В.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты уксусной *P* и нагревают до кипения. Полученный раствор дает реакцию (с) на кальций (2.3.1)

**С.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 1 мл воды *P* и 1 каплю раствора железа (III) хлорида *P*1. Появляется светло-зеленое окрашивание.

**D.** К 0,01 г испытуемого образца прибавляют 1—2 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, несколько кристаллов резорцина *P* и кипятят в течение 1 мин. Появляется красное окрашивание.

**E.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 1 мл воды *P*, 1 мл реактива Фелинга *P* и нагревают до кипения. Образуется коричневатокрасный осадок.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Дифенгидрамина гидрохлорид.** К 0,5 г испытуемого образца прибавляют 5 мл воды *P*, 2 мл кислоты азотной разведенной *P*, 3,0 мл 0,02 *M* раствора серебра нитрата, 1 мл раствора железа (III) аммония сульфата *P*5. Избыток 0,02 *M* раствора серебра нитрата оттитровывают 0,02 *M* раствором аммония тиоцианата до появления желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,02 *M* раствора серебра нитрата соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

**Кальция глюконат.** 0,05 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 5 мл воды *P*. Охлаждают, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора *pH* 10,0 *P*, 3—5 капель раствора хромового темно-синего *P* и титруют 0,05 *M* раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 *M* раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг  $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ .

### ДИМЕДРОЛА ПОРОШОК (018)

#### СОСТАВ

Дифенгидрамина гидрохлорид ( $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ ; *М.м.* 291,8) — 0,001 г; 0,002 г; 0,005 г;

Сахароза ( $C_{12}H_{22}O_{11}$ ; *М.м.* 342,3) [глюкоза моногидрат ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ; *М.м.* 198,2)] — 0,1 г; 0,2 г.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

При использовании сахарозы в качестве наполнителя: *A, B, C*.

При использовании глюкозы в качестве наполнителя: *A, D*.

**A.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 2-3 капли кислоты серной *P*. Появляется

ся желтое окрашивание, исчезающее при прибавлении нескольких капель воды *P*.

**В.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 3—5 капель воды *P*, 2 капли раствора натрия гидроксида разведенного *P* и 1 каплю раствора 50 г/л кобальта нитрата *P*. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

**С.** К 0,01 г испытуемого образца прибавляют 1—2 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, несколько кристаллов резорцина *P* и кипятят в течение 1 мин. Появляется красное окрашивание.

**Д.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 1 мл воды *P*, 1 мл реактива Фелинга *P* и нагревают до кипения. Образуется коричневатокрасный осадок.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

Навеску испытуемого образца, соответствующую 5 мг дифенгидрамина гидрохлорида, растворяют в 2—3 мл воды *P*, прибавляют 1–2 капли раствора бромфенолового синего *P*, по каплям кислоту уксусную *P* до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,02 *M* раствором серебра нитрата до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,02 *M* раствора серебра нитрата соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

##### МЕТОД 2

Навеску испытуемого образца, соответствующую 5 мг дифенгидрамина гидрохлорида, растворяют в 2—3 мл воды *P*, прибавляют 2—3 мл хлороформа *P* и титруют 0,02 *M* раствором натрия гидроксида при встряхивании до появления розового окрашивания водного слоя, используя в качестве индикатора раствор фенолфталеина *P*.

1 мл 0,02 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 5,836 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

### ЖИДКОСТЬ ПЕТРОВА КРОВЕЗАМЕЩАЮЩАЯ (019)

#### СОСТАВ

Натрия хлорид ( $NaCl$ ; *M.м.* 58,44) — 15,0 г;

Калия хлорид ( $KCl$ ; *M.м.* 74,6) — 0,2 г;

Кальция хлорид гексагидрат ( $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ ; *M.м.* 219,1) — 1,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная прозрачная жидкость

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 2—3 мл испытуемого образца упаривают до объема около 0,2 мл. Полученный раствор дает реакцию (b) на калий (2.3.1).

**В.** 0,5 мл испытуемого образца дают реакции (b) и (c) на натрий (2.3.1).

**С.** 1 мл испытуемого образца дает реакцию (c) на кальций (2.3.1).

**Д.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной *P2*, 0,5 мл раствора серебра нитрата *P1*. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в кислоте азотной разведенной *P2* и растворимый в растворе аммиака *P*.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Кальция хлорид.** К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора pH 10,0 *P*, 0,05 г индикаторной смеси хромового темно-синего *P* и титруют 0,05 *M* раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 *M* раствора натрия эдетата соответствует 10,95 мг  $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ .

**Сумма хлоридов.** 1,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 *M* раствором серебра нитрата до оранжевого окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора калия хромата *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора серебра нитрата соответствует 6,034 мг суммы хлоридов.

### ЙОДА 1 %, 2 % РАСТВОР (020)

#### СОСТАВ

Йод ( $I_2$ ; *M.м.* 253,8) — 10,0 г, 20,0 г;

Этиловый спирт 96 % — до 1000 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная жидкость красно-коричневого цвета с характерным запахом.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

К 1–2 каплям испытуемого образца прибавляют 2 мл воды *P* и 2–3 капли раствора крахмала, свободного от йодидов, *P*. Появляется синее окрашивание.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 2,0 мл 1 % или 1,0 мл 2 % испытуемого раствора прибавляют 0,8 мл раствора калия йодида *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг  $I_2$ .

### ЙОДА 5 % РАСТВОР (021)

#### СОСТАВ

Йод ( $I_2$ ; *M.м.* 253,8) — 50,0 г;

Калия йодид ( $KI$ ; *M.м.* 166,0) — 20,0 г;

Вода очищенная и этиловый спирт 95 % по-  
ровну — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная жидкость красно-коричневого цвета с характерным запахом.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1-2 каплям испытуемого образца прибавляют 2 мл *воды Р* и 2-3 капли *раствора крахмала, свободного от йодидов, Р*. Появляется синее окрашивание.

**В.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 2-3 капли *кислоты уксусной разведенной Р*, 1-2 капли *раствора натрия кобальтинитрита Р* и 2 мл *хлороформа Р*. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет; в водном слое образуется желтый кристаллический осадок

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Йод.** 0,5 мл испытуемого образца титруют 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до обесцвечивания (раствор А) ( $V_1$ , мл).

1 мл 0,1 М *раствора натрия тиосульфата* соответствует 12,69 мг I.

**Калия йодид.** К раствору А, полученному при количественном определении йода, прибавляют 2 мл *воды Р*, 0,5 мл *кислоты уксусной разведенной Р*, 2 капли *раствора 1 г/л зозина Н Р* и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до ярко-розового окрашивания осадка ( $V_2$ , мл).

Количество 0,1 М *раствора серебра нитрата*, израсходованное на титрование калия йодида, рассчитывают по формуле  $V_2 - V_1$ .

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 16,6 мг KI.

## ЙОДА 10 % РАСТВОР (022)

## СОСТАВ

Йод ( $I_2$ ; М.м. 253,8) — 100,0 г;  
Этиловый спирт 95 % — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная жидкость красно-коричневого цвета с характерным запахом.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

К 1-2 каплям испытуемого образца прибавляют 2 мл *воды Р* и 2-3 капли *раствора крахмала, свободного от йодидов, Р*. Появляется синее окрашивание.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 8,0 мл *раствора калия йодида Р* и титруют 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до обесцвечивания.

1 мл 0,1 М *раствора натрия тиосульфата* соответствует 12,69 мг I.

КАЛИЯ БРОМИДА И МАГНИЯ  
СУЛЬФАТА РАСТВОР С ГЛЮКОЗОЙ  
(023)

## СОСТАВ

Калия бромид (KBr; М.м. 119,0) — 0,5 г;  
Магния сульфат гептагидрат ( $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ; М.м. 246,5) — 0,5 г;  
Глюкозы 10 % раствор — 200 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *реактива Фелинга Р* и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

**В.** 2 мл испытуемого образца дают реакцию на магний (2.3.1).

**С.** 1 мл испытуемого образца дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

**Д.** 1 мл испытуемого образца подкисляют *кислотой азотной разведенной Р*, прибавляют 0,4 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется светло-желтый творожистый осадок.

**Е.** 5 мл испытуемого образца дают реакцию (b) на калий (2.3.1).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Калия бромид.** К 10,0 мл испытуемого образца прибавляют 2-3 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *кислоту уксусную разведенную Р* до появления зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 11,90 мг KBr.

**Магния сульфат.** К 10,0 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл *воды Р*, 10 мл *аммиачного буферного раствора pH 10,0 Р*, 50 мг *индикаторной смеси протравного черного 11 Р* и титруют 0,05 М *раствором натрия эдетата* до перехода окраски от фиолетовой до синей.

1 мл 0,05 М *раствора натрия эдетата* соответствует 12,32 мг  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ .

## Глюкоза.

## МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, прибавляют 10,0 мл 0,05 М *раствора йода* и 0,5 мл *раствора натрия гидроксидов Р*. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 5 мл *кислоты серной разведенной Р* и титруют выделившийся йод 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 9,01 мг  $C_6H_{12}O_6$ .

**МЕТОД 2**

Определяют показатель преломления (2.2.6).  
Содержание глюкозы в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{n - (n_0 + 0,00119 \cdot c_1 + 0,00130 \cdot c_2)}{0,00142},$$

где:

$n$  — показатель преломления испытуемого образца;

$n_0$  — показатель преломления воды;

0,00130, 0,00119 и 0,00142 — величины прироста показателя преломления при увеличении концентрации растворов на 1 % калия бромида, магния сульфата и глюкозы соответственно;

$c_1$  и  $c_2$  — концентрации калия бромида и магния сульфата соответственно, определенные в разделе «Количественное определение», %.

### **КАЛИЯ ЙОДИДА 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 % РАСТВОР (024)**

**СОСТАВ**

Калия йодид (KI; М.м. 166,0) — 0,1 г, 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г, 3,0 г, 5,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на калий (2.3.1)

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на йодиды (2.3.1)

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ****МЕТОД 1**

К 10,0 мл 0,1 %, 5,0 мл 0,25 %, 2,0 мл 0,5 %, 1,0 мл 1 %, 2 %, 3 %, 5 % испытуемого раствора прибавляют 3—5 капель *кислоты уксусной разведенной Р* и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до окрашивания осадка в розовый цвет, используя в качестве индикатора раствор 1 г/л *эозина Н Р*.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,6 мг KI.

**МЕТОД 2**

Используют только для 5 % раствора калия йодида.

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{KI,5\%} = 0,00130$ .

### **КАЛИЯ ЙОДИДА 0,25 %, 1 %, 3 % РАСТВОР (025)**

**СОСТАВ**

Калия йодид (KI; М.м. 166,0) — 0,025 г, 0,1 г, 0,3 г;  
Вода очищенная — до 10 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Испытуемый образец дает реакции на калий (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец дает реакции (а) и (b) на йодиды (2.3.1).

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

К 5,0 мл 0,25 % испытуемого раствора либо к 1,0 мл 1 % или 3 % испытуемого раствора прибавляют 3—5 капель *кислоты уксусной разведенной Р*, 2 капли раствора 1 г/л *эозина Н Р* и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до окрашивания осадка в розовый цвет.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,60 мг KI.

### **КАЛИЯ ЙОДИДА 20 % РАСТВОР (026)**

**СОСТАВ**

Калия йодид (KI; М.м. 166,0) — 20,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Испытуемый образец дает реакции на калий (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец дает реакции (а) и (b) на йодиды (2.3.1).

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{KI,20\%} = 0,00130$ .

### **КАЛИЯ ЙОДИДА И НОВОКАИНА РАСТВОР (027)**

**СОСТАВ**

Калия йодид (KI; М.м. 166,0) — 0,75 г;

Прокаина гидрохлорид ( $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ ; М.м. 272,8) — 4,0 г;

Вода очищенная — 300 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** 5 капель испытуемого образца помещают в пробирку, прибавляют 2-3 капли *раствора кислоты хлористоводородной разведенной Р*, 3 капли раствора 100 г/л *натрия нитрита Р*, 0,5—1 мл *хлороформа Р* и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый

цвет. Водный слой отделяют и используют для идентификации В.

**В.** Водный слой, полученный в идентификации А, помещают в пробирку и прибавляют 1—2 мл *раствора β-нафтола Р*. Образуется оранжево-красный осадок.

**С.** 2 мл испытуемого образца дают реакции (а) и (б) на калий (2.3.1).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### Прокаина гидрохлорид.

##### МЕТОД 1

К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *раствора кислоты хлористоводородной разведенной Р*, 5—6 мл *воды Р*, 0,1 г *калия бромида Р*, 2 капли *раствора тропеолина 00 Р*, 1 каплю *раствора метиленового синего Р* и проводят определение аминного азота (2.5.8).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М *раствора натрия нитрита* соответствует 27,28 мг  $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ .

##### МЕТОД 2

К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 5—7 мл смеси 96% *спирт Р* — *хлороформ Р* (1:2, об/об), нейтрализованной по *раствору фенолфталеина Р*, 3—5 капель *раствора фенолфталеина Р* и титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* при встряхивании до слабо-розового окрашивания водного слоя ( $V_1$ ).

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 27,28 мг  $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ .

**Калия йодид.** К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 2-3 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *кислоту уксусную разведенную Р* до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до появления сине-фиолетового окрашивания осадка и раствора ( $V_2$ ).

Объем 0,1 М *раствора серебра нитрата*, пошедшего на титрование калия йодида, рассчитывают по формуле:

$$V_2 - V_1,$$

где:

$V_1$  — объем 0,1 М *раствора натрия гидроксида*, пошедший на титрование прокаина гидрохлорида, мл;

$V_2$  — объем 0,1 М *раствора серебра нитрата*, пошедший на титрование суммы калия йодида и прокаина гидрохлорида, мл.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 16,6 мг KI.

#### КАЛИЯ ЙОДИДА И ЭУФИЛЛИНА РАСТВОР (028)

##### СОСТАВ

Калия йодид (KI; М.м. 166,0) — 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г, 3,0 г, 5,0 г;

Теofilлин-этилендиамин ( $C_2H_8N_2 \cdot (C_7H_8O_2N_4)_2$ ; М.м. 420,4) — от 0,04 г до 1,5 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

##### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

##### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1—3 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 2 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р* и выпаривают на водяной бане. Выделяются пары йода.

**В.** К охлажденному остатку, полученному в идентификации А, прибавляют 2—5 капель *раствора аммиака разведенного Р1*. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

**С.** 2—5 мл испытуемого образца дают реакции (а), (б) на калий (2.3.1).

##### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Теofilлин-этилендиамин.** Для лекарственной формы, содержащей от 0,04 г до 0,2 г теofilлина-этилендиамина, используют от 25,0 мл до 5,0 мл испытуемого образца (или разведенные титрованные растворы); для лекарственной формы, содержащей от 0,2 г до 1,5 г теofilлина-этилендиамина, используют от 5,0 мл до 1,0 мл испытуемого образца. Титруют 0,1 М *раствором кислоты хлористоводородной* до изменения окраски раствора от желтой до красной, используя в качестве индикатора 1-2 капли *раствора метилового оранжевого Р*.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 3,005 мг  $C_2H_8N_2$ , при пересчете на теofilлин-этилендиамин результат умножают на коэффициент 7,02 (соответствует 14,25% этилендиамина в субстанции).

**Калия йодид.** К 5,0 мл, 2,0 мл, 1,0 мл или 0,5 мл испытуемого раствора, содержащего 0,25%, 0,5%, 1% или 3% и 5% калия йодида соответственно, прибавляют 2—5 мл *воды Р*, 0,1—0,5 мл 0,1 М *раствора аммония тиоцианата*, 0,5—2 мл *раствора 100 г/л железа (III) аммония сульфата Р2* и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до исчезновения красного окрашивания.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 16,6 мг KI.

#### КАЛИЯ ПЕРМАНГАНАТА 0,0125%, 1%, 5% РАСТВОР (029)

##### СОСТАВ

Калия перманганат ( $KMnO_4$ ; М.м. 158,0) — 0,0125 г, 1,0 г, 5,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.



## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная фиолетовая (0,0125% раствор) или темно-фиолетовая (1% и 5% растворы) жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

К 0,5 мл 0,0125% испытуемого раствора или к 2 каплям 1% и 5% испытуемого раствора прибавляют 0,5 мл *кислоты серной разведенной Р* и 0,5 мл *раствора водорода пероксида разведенного Р*. Раствор обесцвечивается.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Испытуемый раствор.* В зависимости от исходной концентрации готовят следующие разведения:

– 0,0125% *раствор*. Используют 20,0 мл 0,0125% раствора;

– 1% *раствор*. 10,0 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 100,0 мл. Используют 5,0 мл полученного раствора;

– 5% *раствор*. 5,0 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 100,0 мл. Используют 5,0 мл полученного раствора.

Испытуемый раствор помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 2 мл раствора 166 г/л *калия йодида Р* и 1 мл *кислоты серной разведенной Р*, закрывают пробкой, смоченной раствором 166 г/л *калия йодида Р*. Выдерживают в течение 10 мин в защищенном от света месте и титруют 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до обесцвечивания, используя в качестве индикатора *раствор крахмала, свободный от йодидов, Р*.

1 мл 0,1 М *раствора натрия тиосульфата* соответствует 3,161 мг  $\text{KMnO}_4$ .

**КАЛИЯ ХЛОРИДА 4%, 5%, 7,5% РАСТВОР (030)**

## СОСТАВ

Калия хлорид ( $\text{KCl}$ ; *М.м.* 74,6) — 40,0 г; 50,0 г; 75,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 5,0 до 6,5.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 2 мл испытуемого образца дают реакции (а) и (б) на калий (2.3.1).

**В.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р2*, 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в *кислоте азотной разведенной Р2* и растворимый в *растворе аммиака Р*.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5,0 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата*

*та* до появления оранжево-желтого окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл *раствора калия хромата Р*.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 7,46 мг  $\text{KCl}$ .

**КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА 1%, 2%, 2,5%, 3%, 5%, 10% РАСТВОР (031)**

## СОСТАВ

Кальция хлорид гексагидрат ( $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; *М.м.* 219,1) — 1,0 г, 2,0 г, 2,5 г, 3,0 г, 5,0 г, 10,0 г; Вода очищенная — до 100 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1 мл испытуемого образца дает реакцию (с) на кальций (2.3.1).

**В.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р2*, 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в *кислоте азотной разведенной Р2* и растворимый в *растворе аммиака Р*.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,5 мл 1%, 2%, 2,5% или 3% испытуемого раствора прибавляют 5 мл *аммиачного буферного раствора pH 10,0 Р*, 2-3 капли *раствора хромового темно-синего Р* и титруют 0,05 М *раствором натрия эдетата* до появления сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М *раствора натрия эдетата* соответствует 10,95 мг  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Определяют показатель преломления 5% и 10% испытуемого раствора (2.2.6);  $F_{\text{CaCl}_2, 5\%} = 0,00117$ ;  $F_{\text{CaCl}_2, 10\%} = 0,00116$ .

**КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА 1%, 10% РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (032)**

## СОСТАВ

Кальция хлорид гексагидрат ( $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; *М.м.* 219,1) — 10,0 г, 100,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 5,5 до 7,0.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1 мл испытуемого образца дает реакцию (с) на кальций (2.3.1).

**В.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р2*, 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образу-

ется белый творожистый осадок, нерастворимый в кислоте азотной разведенной P2 и растворимый в растворе аммиака P.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

К 0,5 мл 1 % испытуемого раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора pH 10,0 P, 2-3 капли раствора хромового темно-синего P и титруют 0,05 M раствором натрия эдтата до появления сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 M раствора натрия эдтата соответствует 10,95 мг  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

##### МЕТОД 2

Используют только для 10 % раствора кальция хлорида.

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{\text{CaCl}_2, 10\%} = 0,00116$ .

### КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА 50% РАСТВОР (033)

#### СОСТАВ

Кальция хлорид гексагидрат ( $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 219,1) — 50,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1 мл испытуемого образца дает реакцию (с) на кальций (2.3.1).

**В.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной P2, 0,5 мл раствора серебра нитрата P1. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в кислоте азотной разведенной P2 и растворимый в растворе аммиака P.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{\text{CaCl}_2, 50\%} = 0,00108$ .

### КАРДИОПЛЕГИЧЕСКИЙ РАСТВОР № 1, № 2, № 3 (034)

#### СОСТАВ

Наименование веществ	Количество (г)		
	Раст-вор № 1	Раст-вор № 2	Раст-вор № 3
Магния сульфат гептагидрат ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 246,5)	1,92	1,92	1,92

Наименование веществ	Количество (г)		
	Раст-вор № 1	Раст-вор № 2	Раст-вор № 3
Натрия хлорид ( $\text{NaCl}$ ; М.м. 58,44)	7,66	7,66	7,66
Калия хлорид ( $\text{KCl}$ ; М.м. 74,56)	8,0	4,5	8,0
Глюкоза безводная ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ; М.м. 180,2)	14,5	8,0	8,0
Кальция хлорида 50 % раствор	0,44 мл	0,44 мл	0,44 мл
Вода для инъекций	до 1000 мл	до 1000 мл	до 1000 мл

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 3,8 до 6,5.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл реактива Фелинга P и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

**В.** 0,5 мл испытуемого образца дают реакцию на магний (2.3.1).

**С.** 0,5 мл испытуемого образца дают реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

**Д.** 5 мл испытуемого образца дают реакцию (а) на натрий (2.3.1).

**Е.** 1 мл испытуемого образца дает реакцию (b) на калий (2.3.1).

**Г.** 2 мл испытуемого образца дают реакцию (с) на кальций (2.3.1).

**Г.** 1 мл испытуемого образца подкисляют кислотой азотной разведенной P, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата P1. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака P.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Кальция хлорид.** К 10,0 мл испытуемого образца прибавляют 4 мл раствора натрия гидроксид P, 20 мг индикаторной смеси мурексид P и титруют 0,05 M раствором натрия эдтата ( $V_1$ ) до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 M раствора натрия эдтата соответствует 10,95 мг  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**Магния сульфат.** К 5,0 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора pH 10,0 P, 50 мг индикаторной смеси протравного черного 11 P и титруют 0,05 M раствором натрия эдтата ( $V_2$ ) до перехода окраски от фиолетовой до синей.

1 мл 0,05 M раствора натрия эдтата соответствует 12,32 мг  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

Содержание магния сульфата в граммах рассчитывают по формуле:



$$\frac{(V_2 - \frac{1}{2}V_1) \cdot 12,32}{5,0}.$$

**Сумма хлоридов калия и натрия.** 1,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до появления желтовато-коричневого окрашивания, используя в качестве индикатора раствор калия хромата Р ( $V_3$ ).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 6,67 мг суммы хлоридов калия и натрия для испытуемых растворов № 1 и № 3 или 6,44 мг суммы хлоридов калия и натрия для испытуемого раствора № 2.

Содержание суммы хлоридов калия и натрия в испытуемых растворах № 1 и № 3 рассчитывают по формуле:

$$\frac{(V_3 - \frac{1}{10}V_1) \cdot 6,67 \cdot 1000}{1,0}.$$

Содержание суммы хлоридов калия и натрия в испытуемом растворе № 2 рассчитывают по формуле:

$$\frac{(V_3 - \frac{1}{10}V_1) \cdot 6,44 \cdot 1000}{1,0}.$$

**Глюкоза.** 1,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, прибавляют 3,0 мл 0,05 М раствора йода и 0,3 мл раствора натрия гидроксида Р. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 5 мл кислоты серной разведенной Р и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 9,01 мг  $C_6H_{12}O_6$ .

### КОЛЛАРГОЛ С ГЛИЦЕРИНОМ (035)

#### СОСТАВ

Серебро коллоидное для наружного применения — 0,3 г;

Глицерин 85 % — 39,0 г.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Густая жидкость темно-коричневого цвета.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 1-2 капли раствора водорода пероксида концентрированного Р. Выделяются пузырьки газа и образуется обильная пена.

**В.** Несколько капель испытуемого образца выпаривают и нагревают до обугливания. Появляется запах жженного рога.

**С.** К 5-6 каплям испытуемого образца прибавляют 1 мл воды Р и 2-3 капли кислоты хло-

ристоводородной разведенной Р. Образуется темно-коричневый осадок.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

#### МЕТОД 1

К 2,00 г испытуемого образца прибавляют 1 мл воды Р, 0,5 мл кислоты азотной разведенной Р, 0,5 мл раствора железа (III) аммония сульфата Р2 и нагревают на водяной бане до обесцвечивания. Охлаждают и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до появления желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата соответствует 15,41 мг колларгола.

#### МЕТОД 2

К 2,00 г испытуемого образца прибавляют 1-2 капли кислоты уксусной разведенной Р, 5,0 мл 0,05 М раствора йода и встряхивают в течение 2-3 мин. Избыток йода титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала, свободный от йодидов, Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 15,41 мг колларгола.

### КОЛЛАРГОЛА 1%, 2%, 3% РАСТВОР (036)

#### СОСТАВ

Серебро коллоидное для наружного применения — 0,1 г, 0,2 г, 0,3 г;

Вода очищенная — до 10 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Жидкость темно-коричневого цвета.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 1-2 капли раствора водорода пероксида концентрированного Р. Выделяются пузырьки газа и образуется обильная пена.

**В.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 10 капель кислоты азотной Р, нагревают до обесцвечивания, прибавляют 1-2 капли кислоты хлористоводородной разведенной Р. Появляется белый осадок.

**С.** Несколько капель испытуемого образца выпаривают и нагревают до обугливания. Появляется запах жженного рога.

**Д.** К 5-6 каплям испытуемого образца прибавляют 1 мл воды Р и 2-3 капли кислоты хлористоводородной разведенной Р. Образуется темно-коричневый осадок.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

#### МЕТОД 1

К 2,0 мл 1%, 1,0 мл 2% или 0,5 мл 3% испытуемого раствора прибавляют 1 мл воды

*P*, 0,5 мл кислоты азотной разведенной *P*, 0,5 мл раствора железа (III) аммония сульфата *P2* и нагревают на водяной бане до обесцвечивания. Охлаждают и титруют 0,1 *M* раствором аммония тиоцианата до появления желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,1 *M* раствора аммония тиоцианата соответствует 15,41 мг колларгола.

#### МЕТОД 2

К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 1-2 капли кислоты уксусной разведенной *P*, 5,0 мл 0,05 *M* раствора йода и встряхивают в течение 2-3 мин. Избыток йода титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала, свободный от йодидов, *P*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 *M* раствора йода соответствует 15,41 мг колларгола.

### КОЛЛАРГОЛА 1 %, 2 %, 3 %, 5 % РАСТВОР (037)

#### СОСТАВ

Серебро коллоидное для наружного применения — 1,0 г, 2,0 г, 3,0 г, 5,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Жидкость темно-коричневого цвета.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 1-2 капли раствора водорода пероксида концентрированного *P*. Выделяются пузырьки газа и образуется обильная пена.

**B.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 10 капель кислоты азотной *P*, нагревают до обесцвечивания, прибавляют 1-2 капли кислоты хлористоводородной разведенной *P*. Появляется белый осадок.

**C.** Несколько капель испытуемого образца выпаривают и нагревают до обугливания. Появляется запах жженного рога.

**D.** К 5-6 каплям испытуемого образца прибавляют 1 мл воды *P* и 2-3 капли кислоты хлористоводородной разведенной *P*. Образуется темно-коричневый осадок.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

К 2,0 мл 1 %, 1,0 мл 2 % или 0,5 мл 3 % и 5 % испытуемого раствора прибавляют 1 мл воды *P*, 0,5 мл кислоты азотной разведенной *P*, 0,5 мл раствора железа (III) аммония сульфата *P2* и нагревают на водяной бане до обесцвечивания. Охлаждают и титруют 0,1 *M* раствором аммония

тиоцианата до появления желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,1 *M* раствора аммония тиоцианата соответствует 15,41 мг колларгола.

##### МЕТОД 2

К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 1-2 капли кислоты уксусной разведенной *P*, 5,0 мл 0,05 *M* раствора йода и встряхивают в течение 2-3 мин. Избыток йода титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала, свободный от йодидов, *P*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 *M* раствора йода соответствует 15,41 мг колларгола.

### МАГНИЯ СУЛЬФАТА 1 %, 5 %, 14 %, 25 %, 33 % РАСТВОР (038)

#### СОСТАВ

Магния сульфат гептагидрат ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 246,5) — 1,0 г, 5,0 г, 14,0 г, 25,0 г, 33,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** 5 мл испытуемого образца дают реакции на сульфаты (2.3.1).

**B.** 2 мл испытуемого образца дают реакцию на магний (2.3.1).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

*Испытуемый раствор.* В зависимости от исходной концентрации готовят следующие разведения:

— 1 % и 5 % растворы. К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 3 мл аммиачного буферного раствора *pH* 10,0 *P*;

— 14 %, 25 % и 33 % растворы. 1,0 мл испытуемого образца доводят водой *P* до объема 50,0 мл. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора *pH* 10,0 *P*.

Испытуемый раствор титруют при энергичном перемешивании 0,05 *M* раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания, используя в качестве индикатора протравной черной 11 *P*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 *M* раствора натрия эдетата соответствует 12,32 мг  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

##### МЕТОД 2

Используют только для растворов магния сульфата 5 %, 14 %, 33 %.

Определяют показатель преломления (2.2.6).

$$\begin{aligned}F_{\text{MgSO}_4,5\%} &= 0,00095; \\F_{\text{MgSO}_4,14\%} &= 0,00093; \\F_{\text{MgSO}_4,25\%} &= 0,00089; \\F_{\text{MgSO}_4,33\%} &= 0,00086.\end{aligned}$$

### МАГНИЯ СУЛЬФАТА 25%, 33 % РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (039)

#### СОСТАВ

Магния сульфат гептагидрат ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 246,5) — 250,0 г, 330,0 г;  
Вода для инъекций — до 1000 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 6,2 до 8,0.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 5 мл испытуемого образца дают реакции на сульфаты (2.3.1).

**В.** 2 мл испытуемого образца дают реакцию на магний (2.3.1).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого образца доводят водой *Р* до объема 50,0 мл. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора pH 10,0 *Р* и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдтата до появления синего окрашивания, используя в качестве индикатора протравной черный 11 *Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдтата соответствует 12,32 мг  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

##### МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6).

$$\begin{aligned}F_{\text{MgSO}_4,25\%} &= 0,00089; \\F_{\text{MgSO}_4,33\%} &= 0,00086.\end{aligned}$$

### НАТРИЯ БРОМИДА 1 %, 2 %, 3 % РАСТВОР (040)

#### СОСТАВ

Натрия бромид ( $\text{NaBr}$ ; М.м. 102,9) — 1,0 г; 2,0 г; 3,0 г;  
Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец дает реакцию (с) на бромиды (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец дает реакции (а) и (с) на натрий (2.3.1).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл воды *Р*, 2-3 капли раствора бромфенолового синего *Р* и по каплям кислоту уксусную разведенную *Р* до появления зеленовато-желтого окрашивания. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до окрашивания осадка в фиолетовый цвет.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 10,29 мг  $\text{NaBr}$ .

### НАТРИЯ БРОМИДА 3 % РАСТВОР С НАСТОЙКОЙ ВАЛЕРИАНЫ (041)

#### СОСТАВ

Натрия бромид ( $\text{NaBr}$ ; М.м. 102,9) — 3,0 г;  
Вода очищенная — до 100 мл;  
Настойка валерианы — 8 мл или 10 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Коричневатая жидкость со специфическим запахом.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец дает реакцию (с) на бромиды (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец дает реакции (а) и (с) на натрий (2.3.1).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл воды *Р*, 2-3 капли раствора бромфенолового синего *Р* и по каплям кислоту уксусную разведенную *Р* до появления зеленовато-желтого окрашивания. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до окрашивания осадка в фиолетовый цвет.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 10,29 мг  $\text{NaBr}$ .

### НАТРИЯ БРОМИДА 20 % РАСТВОР (042)

#### СОСТАВ

Натрия бромид ( $\text{NaBr}$ ; М.м. 102,9) — 20,0 г;  
Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец дает реакцию (с) на бромиды (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец дает реакции (а) и (с) на натрий (2.3.1).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

## МЕТОД 1

5,0 мл испытуемого образца доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания, используя в качестве индикатора калия хромат *P*.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 10,29 мг NaBr.

## МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{\text{NaBr}, 20\%} = 0,00130$ .

## НАТРИЯ БРОМИДА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ РАСТВОР С ГЛЮКОЗОЙ (043)

## СОСТАВ

Натрия бромид (NaBr; *М.м.* 102,9) — 6,0 г;  
Аскорбиновая кислота ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ ; *М.м.* 176,1) — 8,0 г;

Глюкоза безводная ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ; *М.м.* 180,2) — 80,0 г;

Вода очищенная — 420 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл воды *P*, 2-3 капли раствора водорода пероксида концентрированного *P*, кипятят в течение 2 мин, прибавляют 1 мл реактива Фелинга *P* и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

**В.** 4-5 капель испытуемого образца выпаривают на водяной бане, охлаждают, прибавляют 0,02 г тимола *P*, 5-6 капель кислоты серной *P* и 1-2 капли воды *P*. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

**С.** К 1-2 каплям испытуемого образца прибавляют 1-2 капли раствора серебра нитрата *P*1. Образуется светло-желтый осадок, постепенно приобретающий серый оттенок.

**Д.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл хлороформа *P*, 5-10 капель раствора хлорамина *P* и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в желто-коричневый цвет.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Натрия бромид.** К 1,0 мл испытуемого раствора прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной *P*, 1 мл железа (III) аммония сульфата *P*5 и перемешивают. Прибавляют 0,1 мл ( $V_0$ ) 0,1 М раствора аммония роданида и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата ( $V$ ) до исчезновения красного окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 10,29 мг NaBr.

Содержание натрия бромида в граммах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(V - V_0) \cdot 10,29 \cdot k \cdot 478}{1000},$$

где:

$k$  — поправочный коэффициент к молярности титрованного раствора;

478 — объем готовой лекарственной формы, рассчитанный с учетом коэффициентов увеличения объема (#6.1.1).

**Аскорбиновая кислота.** 1,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом и титруют 0,05 М раствором йода ( $V_1$ ) до появления слабо-желтого окрашивания (раствор А, сохраняют для количественного определения глюкозы).

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,81 мг  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ .

## Глюкоза.

## МЕТОД 1

К раствору А, полученному при количественном определении аскорбиновой кислоты, прибавляют 25,0 мл 0,05 М раствора йода и 1 мл раствора натрия гидроксида *P*. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 5 мл кислоты серной разведенной *P* и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата ( $V_2$ ) до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт ( $V_K$ ).

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 9,01 мг  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ .

Содержание глюкозы в граммах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(V_K - V_1 - V_2) \cdot 9,01 \cdot 478}{1000}.$$

## МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6).

Содержание глюкозы в граммах рассчитывают по формуле:

$$\frac{[n - (n_0 + 0,00130 \cdot c_1 + 0,00160 \cdot c_2)] \cdot 478}{0,00142 \cdot 100},$$

где:

$n$  — показатель преломления испытуемого образца;

$n_0$  — показатель преломления воды;

0,00130, 0,00160 и 0,00142 — величины прироста показателя преломления при увеличении концентрации растворов на 1 % натрия бромида, аскорбиновой кислоты и глюкозы безводной соответственно;

$c_1$  и  $c_2$  — концентрации натрия бромида и аскорбиновой кислоты соответственно, определенные в разделе «Количественное определение», %.

**НАТРИЯ БРОМИДА И МАГНИЯ СУЛЬФАТА РАСТВОР С ГЛЮКОЗОЙ (044)**

## СОСТАВ

Наименование	Количество						
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
Натрия бромид (NaBr; М.м. 102,9)	0,5 г	1,5 г	1,0 г	0,6 г	0,7 г	4,0 г	2,0 г
Магния сульфат гептагидрат (MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O; М.м. 246,5)	0,25 г	0,5 г	2,0 г	1,5 г	1,7 г	2,0 г	5,0 г
Глюкозы раствор – 200 мл	5 %	5 %	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *реактива Фелинга Р* и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

**В.** 1 мл испытуемых растворов № 1 и № 2 или 0,5 мл испытуемых растворов №№ 3—7 дают реакцию на магний (2.3.1).

**С.** 0,5 мл испытуемого образца дают реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

**Д.** 5 мл испытуемого образца дают реакцию (а) на натрий (2.3.1).

**Е.** 1 мл испытуемого образца подкисляют *кислотой азотной разведенной Р*, прибавляют 0,4 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется светло-желтый творожистый осадок.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Натрия бромид.** К 5,0 мл испытуемого раствора №№ 1—5 или 1,0 мл испытуемых растворов № 6 и № 7 прибавляют 2-3 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *кислоту уксусную разведенную Р* до появления зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 10,29 мг NaBr.

**Магния сульфат.** К 10,0 мл испытуемых растворов № 1 и № 2 или 2,0 мл испытуемых растворов №№ 3—7 прибавляют 10 мл *воды Р*, 10 мл *аммиачного буферного раствора рН 10,0 Р*, 50 мг *индикаторной смеси противного черного 11 Р* и титруют 0,05 М *раствором натрия эдтата* до перехода окраски от фиолетовой до синей.

1 мл 0,05 М *раствора натрия эдтата* соответствует 12,32 мг MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O.

## Глюкоза.

## МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого раствора № 1 и № 2 или 0,5 мл испытуемых растворов №№ 3—7 помещают в колбу со шлифом, прибавляют 10,0 мл 0,05 М *раствора йода* и 0,5 мл *раствора натрия гидроксида Р*. Колбу закрыва-

ют пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 5 мл *кислоты серной разведенной Р* и титруют выделившийся йод 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 9,01 мг C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.

## МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6).

Содержание глюкозы в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{n - (n_0 + 0,00090 \cdot c_1 + 0,00130 \cdot c_2)}{0,00142},$$

где:

$n$  — показатель преломления испытуемого образца;

$n_0$  — показатель преломления воды;

0,00130, 0,00090 и 0,00142 — величины прироста показателя преломления при увеличении концентрации растворов на 1 % натрия бромида, магния сульфата и глюкозы соответственно;

$c_1$  и  $c_2$  — концентрации натрия бромида и магния сульфата соответственно, определенные в разделе «Количественное определение», %.

**НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА 4% РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (045)**

## СОСТАВ

Натрия гидрокарбонат (NaHCO<sub>3</sub>; М.м. 84,0) — 40,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость со значением рН от 8,1 до 8,9.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 2 мл испытуемого образца дают реакции (а) и (с) на натрий (2.3.1).

**В.** К 3—5 каплям испытуемого образца прибавляют 2—3 капли *кислоты уксусной разведенной Р*. Наблюдается бурное выделение пузырьков газа.

**С.** К 4—5-каплям препарата прибавляют 5 капель насыщенного раствора *магния сульфата Р* (к 100 г *магния сульфата Р* прибавляют 100 мл *воды Р*, встряхивают в течение 24 ч и фильтруют) и кипятят. Образуется белый осадок.



## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

## МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор метилового оранжевого Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 8,40 мг  $\text{NaHCO}_3$ .

## МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{\text{NaHCO}_3, 4\%} = 0,00125$ .

**НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА  
4% РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ  
СТАБИЛИЗИРОВАННЫЙ (046)**

## СОСТАВ

Натрия гидрокарбонат ( $\text{NaHCO}_3$ ; М.м. 84,0) — 40,0 г;

Динатрия эдетат ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 372,2) — 0,2 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 8,1 до 8,9.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 2 мл испытуемого образца дают реакции (а) и (с) на натрий (2.3.1).

**В.** К 3—5 каплям испытуемого образца прибавляют 2—3 капли кислоты уксусной разведенной Р. Наблюдается бурное выделение пузырьков газа.

**С.** К 4—5 каплям препарата прибавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата Р (к 100 г магния сульфата Р прибавляют 100 мл воды Р, встряхивают в течение 24 ч и фильтруют) и кипятят. Образуется белый осадок.

**Д.** Испытуемый образец выдерживает требование раздела «Количественное определение. Динатрия эдетат».

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Натрия гидрокарбонат.**

## МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор метилового оранжевого Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 8,40 мг  $\text{NaHCO}_3$ .

## МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6);  $F_{\text{NaHCO}_3, 4\%} = 0,00125$ .

**Динатрия эдетат.** К 5,0 мл испытуемого образца прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого Р и нейтрализуют кислотой хлористоводородной разведенной Р, прибавляя ее постепенно, небольшими порциями до появления розового окрашивания. Раствор перемешивают до прекращения выделения пузырьков газа, прибавляют 1 мл аммиачного буферного раствора pH 10,0 Р, 0,01 г индикаторной смеси протравного черного 11 Р и титруют 0,1 М раствором сульфата цинка до изменения окраски раствора от сине-зеленой до фиолетовой.

1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата соответствует 3,722 мг  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

**НАТРИЯ ТЕТРАБОРАТ  
С ГЛИЦЕРИНОМ (047)**

## СОСТАВ

Натрия тетраборат декагидрат ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 381,4) — 10,0 г;

Глицерин 85 % — 90 г.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная почти бесцветная сиропобразная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 5-6 капель кислоты серной Р, 1—2 мл 96% спирта Р и поджигают. Пламя окаймлено зеленым цветом.

**В.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 4-5 капель раствора натрия гидроксиды разведенного Р и 4-5 капель раствора меди (II) сульфата Р. Появляется интенсивное синее окрашивание.

**С.** 3 мл испытуемого образца дают реакцию (с) на натрий (2.3.1).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,5 г испытуемого образца прибавляют 5 мл воды Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор метилового оранжевого Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 1,907 мг  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ .

**НАТРИЯ ТЕТРАБОРАТА И НАТРИЯ  
ГИДРОКАРБОНАТА РАСТВОР (048)**

## СОСТАВ

Натрия тетраборат декагидрат ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 381,4) — 0,1 г;

Натрия гидрокарбонат ( $\text{NaHCO}_3$ ; М.м. 84,0) — 0,1 г;

Вода очищенная — до 10 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная прозрачная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 3—5 каплям испытуемого образца прибавляют 2-3 капли *кислоты хлористоводородной разведенной Р*. Выделяются пузырьки газа.

**В.** 1 мл испытуемого образца помещают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 5-6 капель *кислоты серной разведенной Р*, 1—2 мл 96 % спирта *Р* и поджигают. Пламя окаймлено зеленым цветом.

**С.** 3 мл испытуемого образца дают реакцию (b) на натрий (2.3.1).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 2—3 мл *воды Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлористоводородной* до появления розового окрашивания (*А*, мл), используя в качестве индикатора 0,05 мл *раствора метилового оранжевого Р*. Оттитрованный раствор нагревают на водяной бане в течение 10 мин. После охлаждения прибавляют 5—6 мл *глицерина (85 %) Р*, предварительно нейтрализованного по *раствору фенолфталеина Р*, и титруют 0,1 М раствором *натрия гидроксида* до появления розового окрашивания (*В*, мл).

1 мл 0,1 М раствора *натрия гидроксида* соответствует 9,54 мг  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ .

Количество 0,1 М раствора *кислоты хлористоводородной*, израсходованного на титрование *натрия гидрокарбоната*, рассчитывают по формуле:

$$A - \frac{B}{2}$$

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлористоводородной* соответствует 8,4 мг  $\text{NaHCO}_3$ .

**НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТА 0,25 %, 2 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 % РАСТВОР (049)**

## СОСТАВ

*Натрия тиосульфат пентагидрат* ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ; *М.м.* 248,2) — 0,25 г, 2,0 г, 10,0 г, 15,0 г, 20,0 г, 30,0 г;

*Вода очищенная* — до 100 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1 мл испытуемого образца дает реакции (b) и (c) на натрий (2.3.1).

**В.** К 0,5—2 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной Р*. Появляется осадок серы и выделяется газ,

окрашивающий в синий цвет *йодкрахмальную бумагу Р*.

**С.** К 0,5—1 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *раствора серебра нитрата Р2*. Образуется белый осадок, окраска которого быстро переходит в желтоватую, а затем в черную.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Испытуемый раствор.* В зависимости от исходной концентрации готовят следующие разведения:

— 0,25 % *раствор*: используют 5,0 мл испытуемого образца;

— 2 % *раствор*: используют 1,0 мл испытуемого образца;

— 10 % и 15 % *растворы*: 2,0 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 25,0 мл; используют 2,0 мл полученного раствора;

— 20 % и 30 % *растворы*: 1,0 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 25,0 мл; используют 2,0 мл полученного раствора.

*Испытуемый раствор* титруют 0,05 М раствором *йода* до появления синего окрашивания, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала, свободного от йодидов, Р*.

1 мл 0,05 М раствора *йода* соответствует 24,82 мг  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

**НАТРИЯ ХЛОРИДА 0,9 %, 2 % РАСТВОР (050)**

## СОСТАВ

*Натрия хлорид* ( $\text{NaCl}$ ; *М.м.* 58,44) — 0,9 г; 2,0 г;

*Вода очищенная* — до 100 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 5 мл испытуемого образца упаривают до объема 1 мл. Полученный раствор дает реакцию (c) на натрий (2.3.1).

**В.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р2*, 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в *кислоте азотной разведенной Р2* и растворимый в *растворе аммиака Р*.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл *воды Р*, 2 капли *раствора калия хромата Р* и титруют 0,1 М раствором *серебра нитрата* до оранжево-желтого окрашивания осадка.

1 мл 0,1 М раствора *серебра нитрата* соответствует 5,844 мг  $\text{NaCl}$ .

**НИКОТИНАМИДА 1 % РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (051)****СОСТАВ**

Никотинамид ( $C_6H_6N_2O$ ; *М.м.* 122,1) — 10,0 г;  
Вода для инъекций — до 1000 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость со значением pH от 5,0 до 7,0.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** 2 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха, прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида *Р* и нагревают. Выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению красной лакмусовой бумаги *Р*.

**В.** 2 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха, прибавляют 0,1 г натрия карбоната *Р* и нагревают. Выделяется пиридин, обнаруживаемый по запаху.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

К 6 мл испытуемого образца прибавляют 20 мл уксусного ангидрида *Р*, нагревают на водяной бане в течение 30 мин и охлаждают. Капли влаги с колбы удаляют фильтровальной бумагой, к раствору прибавляют 10 мл кислоты уксусной безводной *Р*, 3 капли раствора кристаллического фиолетового *Р* и титруют 0,1 *М* раствором кислоты хлорной до появления зеленого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 *М* раствора кислоты хлорной соответствует 12,21 мг  $C_6H_6N_2O$ .

**НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ 0,1 %, 0,5 %, 1 % РАСТВОР (052)****СОСТАВ**

Кислота никотиновая ( $C_6H_5NO_2$ ; *М.м.* 123,1) — 1,0 г; 5,0 г; 10,0 г;  
Вода очищенная — до 1000 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

К 1 мл испытуемого образца прибавляют 5 капель раствора меди (II) сульфата *Р*. Образуется осадок синего цвета. При прибавлении 1 мл раствора аммония тиоцианата *Р* осадок окрашивается в зеленый цвет.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

5,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина *Р*, затем по каплям 0,1 *М* раствора натрия ги-

дроксида до появления розового окрашивания. К полученному раствору прибавляют 5,0 мл 5 % раствора меди (II) сульфата *Р*, выдерживают в течение 10 мин, доводят водой *Р* до объема 50,0 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 25,0 мл фильтрата помещают в колбу со шлифом, прибавляют 5,0 мл кислоты хлористоводородной разведенной *Р* и 1,0 г калия йодида *Р*. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в течение 10 мин в защищенном от света месте. Выделившийся йод титруют:

— для 0,1 % и 0,5 % растворов кислоты никотиновой — 0,01 *М* раствором натрия тиосульфата;  
— для 1 % раствора кислоты никотиновой — 0,1 *М* раствором натрия тиосульфата.

В качестве индикатора используют раствор крахмала, свободный от йодидов, *Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 *М* раствора натрия тиосульфата соответствует 2,462 мг  $C_6H_5NO_2$ ; 1 мл 0,1 *М* раствора натрия тиосульфата соответствует 24,62 мг  $C_6H_5NO_2$ .

**НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ 1 % РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (053)****СОСТАВ**

Кислота никотиновая ( $C_6H_5NO_2$ ; *М.м.* 123,1) — 10,0 г;  
Натрия гидрокарбонат ( $NaHCO_3$ ; *М.м.* 84,0) — 7,0 г;  
Вода для инъекций — до 1000 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 5,0 до 7,0.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 5 капель раствора меди сульфата *Р*. Образуется осадок синего цвета. При прибавлении 1 мл раствора аммония тиоцианата *Р* осадок окрашивается в зеленый цвет.

**В.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 5—7 капель кислоты хлористоводородной разведенной *Р*. Выделяются пузырьки газа.

**С.** Испытуемый образец дает реакции (а) и (с) на натрий (2.3.1).

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ****ДО СТЕРИЛИЗАЦИИ**

**Натрия гидрокарбонат.** К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 1 каплю метилового оранжевого *Р* и титруют 0,1 *М* раствором кислоты хлористоводородной до розового окрашивания (раствор А).

1 мл 0,1 *М* раствора кислоты хлористоводородной соответствует 8,40 мг  $NaHCO_3$ .



**Кислота никотиновая.** К раствору А, полученному при количественном определении натрия гидрокарбоната, прибавляют 5 капель раствора фенолфталеина Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски от зеленовато-желтого до розовато-красного цвета.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,31 мг  $C_6H_5NO_2$ .

#### ПОСЛЕ СТЕРИЛИЗАЦИИ

**Кислота никотиновая.** 5,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина Р, затем по каплям 0,1 М раствора натрия гидроксида до появления розового окрашивания. К полученному раствору прибавляют 5,0 мл 5 % раствора меди (II) сульфата Р, выдерживают в течение 10 мин, доводят водой Р до объема 50,0 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 25,0 мл фильтрата помещают в колбу со шлифом, прибавляют 5,0 мл кислоты соляной разведенной Р и 1,0 г калия йодида Р. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в течение 10 мин в защищенном от света месте. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала, свободный от йодидов, Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 24,62 мг  $C_6H_5NO_2$ .

### ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА 3% РАСТВОР С НАТРИЯ БЕНЗОАТОМ (054)

#### СОСТАВ

Водорода пероксида 30 % раствор — 10,0 г (в зависимости от фактического содержания водорода пероксида в растворе);

Натрия бензоат ( $C_7H_5NaO_2$ ; М.м. 144,1) — 0,05 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,2 мл кислоты серной разведенной Р и 1 мл 0,02 М раствора калия перманганата. Раствор обесцвечивается с выделением пузырьков газа.

**В.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,2 мл кислоты серной разведенной Р, 2 мл эфира Р, 0,2 мл раствора калия дихромата Р и встряхивают. Эфирный слой окрашивается в синий цвет.

**С.** 20 мл испытуемого образца упаривают на водяной бане до 2 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 0,5 мл раствора 30 г/л железа (III) хлорида Р. Образуется розовато-желтый осадок, растворимый в эфире Р.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Водорода пероксид.** 5,0 мл испытуемого образца доводят водой Р до объема 50,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 0,5 мл кислоты серной разведенной Р и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до появления слабо-розового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг  $H_2O_2$ .

**Натрия бензоат.** К 10,0 мл испытуемого образца прибавляют 10—15 мл эфира Р, 2 капли раствора метилового оранжевого Р, 1 каплю раствора метиленового синего Р и титруют при перемешивании 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до появления фиолетового окрашивания водного слоя.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 14,41 мг  $C_7H_5NaO_2$ .

### ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА ПОРОШОК (055)

#### СОСТАВ

Пиридоксина гидрохлорид ( $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ; М.м. 205,6) — 0,0002 г, 0,01 г;

Глюкоза моногидрат ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ; М.м. 198,2) — 0,1 г, 0,2 г, 0,3 г.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 0,02 г испытуемого образца прибавляют 1 мл воды Р, 2 капли раствора 30 г/л железа (III) хлорида Р. Появляется красно-коричневое окрашивание, исчезающее при прибавлении нескольких капель серной кислоты разведенной Р.

**В.** К 0,01 г испытуемого образца прибавляют 1 мл воды Р, 1 мл реактива Фелинга Р и нагревают до кипения. Образуется коричневатокрасный осадок.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,5 г испытуемого образца, содержащего 0,0002 г пиридоксина гидрохлорида, или 0,2 г испытуемого образца, содержащего 0,01 г пиридоксина гидрохлорида, растворяют в 2 мл воды Р, прибавляют 4 капли раствора бромтимолового синего Р1 и титруют до появления голубого окрашивания:

— для порошков, содержащих 0,0002 г пиридоксина гидрохлорида, — 0,01 М раствором натрия гидроксида;

— для порошков, содержащих 0,01 г пиридоксина гидрохлорида, — 0,1 М раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида соответствует 2,056 мг  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ; 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,56 мг  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ .

**ПРОТАРГОЛА 1 %, 2 %, 3 %, 5 %  
РАСТВОР (056)****СОСТАВ**

Серебра протеинат — 1,0 г, 2,0 г, 3,0 г, 5,0 г;  
Вода очищенная — до 100 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Жидкость темно-коричневого цвета.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

К 0,5—1 мл испытуемого образца прибавляют 3—5 капель *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, нагревают до кипения и фильтруют. К фильтрату прибавляют 5-6 капель *раствора натрия гидроксида Р* и 1 каплю *раствора меди (II) сульфата Р*. Появляется фиолетовое окрашивание.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

К 2,0 мл 1 % или 1,0 мл 2 %, 3 % и 5 % испытуемого раствора прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р*, 0,5 мл *раствора железа (III) аммония сульфата Р2* и титруют 0,02 М *раствором аммония тиоцианата* до появления желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,02 М *раствора аммония тиоцианата* соответствует 27,00 мг серебра протеината.

**РАСТВОР ПО ДЕМЬЯНОВИЧУ № 1 (057)****СОСТАВ**

Натрия тиосульфат пентагидрат ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 248,2) — 60,0 г;

Вода очищенная — 40,0 г.

*Авторская пропись предусматривает изготовление 60 % (м/м) раствора. При изготовлении массо-объемным методом состав следующий:*

Натрия тиосульфат пентагидрат ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 248,2) — 85,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** 1 мл испытуемого образца дает реакции (b) и (c) на натрий (2.3.1).

**В.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной Р*. Появляется осадок серы и выделяется газ, окрашивающий в синий цвет *йодкрахмальную бумагу Р*.

**С.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *раствора серебра нитрата Р2*. Образуется белый осадок, окраска которого быстро переходит в желтоватую, а затем в черную.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

0,5 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 25,0 мл. 1,0 мл полученного раст-

вора титруют 0,05 М *раствором йода* до появления синего окрашивания, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала, свободного от йодидов, Р*.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 24,82 мг  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

**РАСТВОР РИНГЕРА (058)****СОСТАВ**

Натрия хлорид ( $\text{NaCl}$ ; М.м. 58,44) — 9,0 г;

Калия хлорид ( $\text{KCl}$ ; М.м. 74,6) — 0,2 г;

Кальция хлорид гексагидрат ( $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 219,1) — 0,2 г;

Натрия гидрокарбонат ( $\text{NaHCO}_3$ ; М.м. 84,0) — 0,2 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 7,5 до 8,2.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** 2 мл испытуемого образца дают реакции (b) и (c) на натрий (2.3.1).

**В.** 10 мл испытуемого образца упаривают до объема 1 мл. Полученный раствор дает реакцию (b) на калий (2.3.1).

**С.** 10 мл испытуемого образца упаривают до объема 1 мл. Полученный раствор дает реакцию (c) на кальций (2.3.1).

**Д.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р2*, 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в *кислоте азотной разведенной Р2* и растворимый в *растворе аммиака Р*.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

**Сумма хлоридов.** 1,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до появления оранжевого окрашивания, используя в качестве индикатора *раствор калия хромата Р*.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 5,96 мг суммы хлоридов.

**Кальция хлорид.** К 10,0 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл *аммиачного буферного раствора pH 10,0 Р*, 0,05 г *индикаторной смеси кислотного хромового темно-синего Р* и титруют 0,05 М *раствором натрия эдтата* до появления сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М *раствора натрия эдтата* соответствует 10,95 мг  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**Натрия гидрокарбонат.** 10,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М *раствором кислоты хлористоводородной* до появления красного окрашивания, используя в качестве индикатора *раствор метилового красного Р*.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 8,4 мг  $\text{NaHCO}_3$ .

**РИБОФЛАВИН 0,02 % РАСТВОР (059)****СОСТАВ**

Рибофлавин ( $C_{17}H_{20}N_4O_6$ ; М.м. 376,4) — 0,002 г;

Натрия хлорид (NaCl; М.м. 58,44) — 0,09 г;  
Вода очищенная — до 10 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Зеленовато-желтая прозрачная жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Испытуемый образец имеет зеленую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете (при отсутствии источника ультрафиолетового света наблюдают флуоресценцию в растворе в пробирке при боковом освещении настольной лампы). При прибавлении *кислоты хлористоводородной Р1* или *раствора натрия гидроксида концентрированного Р* флуоресценция исчезает.

**В.** К 2 каплям испытуемого образца прибавляют 3 капли *кислоты азотной разведенной Р2* и 3 капли *раствора серебра нитрата Р2*. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в *растворе аммиака разведенного Р1*.

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (с) на натрий (2.3.1).

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

**Рибофлавин.** 10,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, прибавляют 25 мл свежеприготовленного 0,00167 М *раствора калия йодата*, встряхивают и выдерживают в течение 25—30 мин. Прибавляют 5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 5 мл раствора 100 г/л *калия йодида Р* и титруют выделившийся йод 0,01 М *раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора *раствор крахмала, свободный от йодидов, Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,00167 М *раствора калия йодата* соответствует 0,6273 мг  $C_{17}H_{20}N_4O_6$ .

**Натрия хлорид.** К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 2-3 капли *раствора бромфенолового синего Р*, по каплям *кислоту уксусную Р* до появления желтовато-зеленого окрашивания и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до окрашивания осадка в фиолетовый цвет.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 5,844 мг NaCl.

**РИБОФЛАВИН, АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ РАСТВОР (060)****СОСТАВ**

Рибофлавин ( $C_{17}H_{20}N_4O_6$ ; М.м. 376,4) — 0,002 г;

Аскорбиновая кислота ( $C_6H_8O_6$ ; М.м. 176,1) — 0,02 г;

Никотиновая кислота ( $C_6H_5NO_2$ ; М.м. 123,1) — 0,01 г;

Глюкоза безводная ( $C_6H_{12}O_6$ ; М.м. 180,2) — 0,2 г;

Натрия хлорид (NaCl; М.м. 58,44) — 0,02 г;  
Вода очищенная — до 10 мл.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Прозрачная зеленовато-желтая жидкость.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Испытуемый образец имеет зеленую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете (при отсутствии источника ультрафиолетового света наблюдают флуоресценцию в растворе в пробирке при боковом освещении настольной лампы).

**В.** К 2 каплям испытуемого образца прибавляют 3 капли *кислоты азотной разведенной Р2* и 3 капли *раствора серебра нитрата Р2*. Образуется белый осадок, постепенно приобретающий серое окрашивание.

**С.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 5-6 капель *раствора водорода пероксида разведенного Р* и нагревают. Прибавляют 4 капли *реагента Фелинга Р* и нагревают до кипения. Образуется коричневатокрасный осадок.

**Д.** 1-2 капли испытуемого образца выпаривают, прибавляют 1 каплю раствора 10 г/л *кислоты фосфорномолибденовой Р* в *кислоте серной Р*. Появляется серозеленое окрашивание.

**Е.** Испытуемый образец дает реакцию (с) на натрий (2.3.1).

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

**Рибофлавин.** 10,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, прибавляют 25 мл свежеприготовленного 0,00167 М *раствора калия йодата*, встряхивают и выдерживают в течение 25—30 мин. Прибавляют 5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 5 мл раствора 100 г/л *калия йодида Р* и титруют выделившийся йод 0,01 М *раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора *раствор крахмала, свободный от йодидов, Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,00167 М *раствора калия йодата* соответствует 0,6273 мг  $C_{17}H_{20}N_4O_6$ .

**Аскорбиновая кислота.** 2,0 мл испытуемого образца титруют 0,05 М *раствором йода* до появления синего окрашивания (А, мл), используя в качестве индикатора *раствор крахмала, свободный от йодидов, Р*.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 8,81 мг  $C_6H_8O_6$ .

**Никотиновая кислота.** К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 2 капли *раствора фенолфталеина Р* и титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* до появления розового окрашивания (В, мл).

Количество 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование никотиновой кислоты, рассчитывают по формуле:

$$B - \frac{A}{2}$$

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,31 мг  $C_6H_5NO_2$ .

**Глюкоза.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 2,0 мл 0,05 М раствора йода, 6 капель раствора 100 г/л натрия гидроксида Р и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5—10 мин. Прибавляют 7—10 капель раствора 160 г/л кислоты серной Р и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата до перехода окраски от синей до желтой, используя в качестве индикатора раствор крахмала, свободный от йодидов, Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 9,0 мг  $C_6H_{12}O_6$ .

**Натрия хлорид.** К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют по каплям 1 мл кислоты азотной разведенной Р2 и 1 мл раствора железа (III) аммония сульфата Р5, 0,1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до исчезновения красной окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl.

## РИБОФЛАВИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ РАСТВОР (061)

### СОСТАВ

Рибофлавин ( $C_{17}H_{20}N_4O_6$ ; М.м. 376,4) — 0,002 г;

Аскорбиновая кислота ( $C_6H_8O_6$ ; М.м. 176,1) — 0,02 г;

Глюкоза безводная ( $C_6H_{12}O_6$ ; М.м. 180,2) — 0,2 г;

Натрия хлорид (NaCl; М.м. 58,44) — 0,05 г;

Вода очищенная — до 10 мл.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная зеленовато-желтая жидкость.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец имеет зеленую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете (при отсутствии источника ультрафиолетового света наблюдают флуоресценцию в растворе в пробирке при боковом освещении настольной лампы).

**В.** К 2 каплям испытуемого образца прибавляют 3 капли кислоты азотной разведенной Р2 и 3 капли раствора серебра нитрата Р2. Образуется белый осадок, постепенно приобретающий серое окрашивание.

**С.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 5-6 капель раствора водорода пероксида разведенного Р и нагревают. Прибавляют 4 капли реактива Фелинга Р и нагревают до кипения. Образуется коричневатокрасный осадок.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (с) на натрий (2.3.1).

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Рибофлавин.** Проводят количественное определение рибофлавина в растворе рибофлавина до прибавления остальных ингредиентов.

10,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, прибавляют 25 мл свежеприготовленного 0,00167 М раствора калия йодата, встряхивают и выдерживают в течение 25—30 мин. Прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и 5 мл раствора 100 г/л калия йодида Р и титруют выделившийся йод 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала, свободный от йодидов, Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,00167 М раствора калия йодата соответствует 0,6273 мг  $C_{17}H_{20}N_4O_6$ .

**Аскорбиновая кислота.** 2,0 мл испытуемого образца титруют 0,05 М раствором йода до появления синего окрашивания, используя в качестве индикатора раствор крахмала, свободный от йодидов, Р.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,81 мг  $C_6H_8O_6$ .

**Глюкоза.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 2,0 мл 0,05 М раствора йода, 6 капель раствора 100 г/л натрия гидроксида Р и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5—10 мин. Прибавляют 7—10 капель раствора 160 г/л кислоты серной Р и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата до перехода окраски от синей до желтой, используя в качестве индикатора раствор крахмала, свободный от йодидов, Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 9,0 мг  $C_6H_{12}O_6$ .

**Натрия хлорид.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 2-3 капли раствора бромфенолового синего Р, 5 капель кислоты уксусной Р и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до окрашивания осадка в фиолетовый цвет.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl.

## СУЛЬФАЦИЛА НАТРИЯ 15 %, 20 %, 30 % РАСТВОР (062)

### СОСТАВ

Сульфациламид натрия ( $C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$ ; М.м. 254,2) — 1,5 г, 2,0 г, 3,0 г;

Вода очищенная — до 10 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 0,2 мл испытуемого образца прибавляют 0,2 мл раствора 100 г/л *меди сульфата Р*. Образуется осадок голубовато-зеленого цвета, который не изменяется при стоянии.

**В.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 2-3 капли *хлористоводородной кислоты разведенной Р*, 2-3 капли *раствора натрия нитрита Р* и 3-4 капли *раствора β-нафтола Р*. Появляется красное окрашивание.

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (с) на натрий (2.3.1).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

## МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 10,0 мл. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 2 капли *раствора метилового оранжевого Р* и 1 каплю *раствора метиленового синего Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлористоводородной* до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 25,42 мг  $C_8H_9N_2NaO_3 \cdot H_2O$ .

## МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6).

$F_{15\%} = 0,00197$ ;

$F_{20\%} = 0,00199$ ;

$F_{30\%} = 0,00200$ .

## ФУРАЦИЛИНА 0,02 % РАСТВОР (063)

## СОСТАВ

Нитрофурал ( $C_6H_6N_4O_4$ ; М.м. 198,1) — 0,2 г;  
Вода для инъекций — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная желтая жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *раствора натрия гидроксида разведенного Р*. Появляется оранжево-красное окрашивание.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, прибавляют 2,0 мл 0,05 М *раствора йода*, 0,4 мл *натрия гидроксида раствора разведенного Р*, перемешивают, выдерживают в течение 2 мин и прибавляют 2 мл *кислоты серной разведенной Р*. Выделившийся йод титруют 0,1 М *раствором натрия тиосуль-*

*фата* до исчезновения синего окрашивания, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала, свободного от йодидов, Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 0,4954 мг  $C_6H_6N_4O_4$ .

ФУРАЦИЛИНА 0,02 % РАСТВОР  
ИЗОТОНИЧЕСКИЙ (064)

## СОСТАВ

Нитрофурал ( $C_6H_6N_4O_4$ ; М.м. 198,1) — 0,2 г;

Натрия хлорид ( $NaCl$ ; М.м. 54,88) — 9,0 г;

Вода для инъекций — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная желтая жидкость со значением pH от 5,2 до 6,8.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *раствора натрия гидроксида разведенного Р*. Появляется оранжево-красное окрашивание.

**В.** 2 мл испытуемого образца подкисляют *кислотой азотной разведенной Р* и прибавляют 0,4 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в *растворе аммиака Р*.

**С.** 1 мл испытуемого образца дает реакции (b) и (с) на натрий (2.3.1).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Нитрофурал.** 5,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, прибавляют 2,0 мл 0,05 М *раствора йода*, 0,4 мл *натрия гидроксида раствора разведенного Р*, перемешивают, выдерживают в течение 2 мин и прибавляют 2 мл *кислоты серной разведенной Р*. Выделившийся йод титруют 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до исчезновения синего окрашивания, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала, свободного от йодидов, Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 0,4954 мг  $C_6H_6N_4O_4$ .

**Натрия хлорид.** 0,5 мл испытуемого образца титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до появления красноватого осадка, используя в качестве индикатора *раствор калия хромата Р*.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 5,844 мг  $NaCl$ .

ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТА  
0,02 %, 0,05 % РАСТВОР (065)

## СОСТАВ

Хлоргексидина диглюконата раствор ( $C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$ ; М.м. 898) — 1,0 мл, 2,5 мл;  
Вода очищенная — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 50 мл 0,02 % испытуемого раствора упаривают на водяной бане до объема 20 мл. К 10 мл полученного раствора или 10 мл 0,05 % испытуемого раствора прибавляют 0,5 мл *раствора меди (II) сульфата Р*. Появляется светло-голубое окрашивание. Нагревают на водяной бане в течение 10 мин. В верхней части пробирки образуется светлый розовато-фиолетовый хлопьевидный осадок.

**В.** 50 мл 0,02 % испытуемого раствора упаривают на водяной бане до объема 20 мл. К 10 мл полученного раствора или 10 мл 0,05 % испытуемого раствора прибавляют 1 мл *раствора железа (III) хлорида Р1* и нагревают до кипения. Окраска раствора должна измениться от светло-желтой до темно-оранжевой. Прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной Р*. Окраска раствора изменяется на желтую.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5,0 мл 0,02 % испытуемого раствора или 2,0 мл 0,05 % испытуемого раствора доводят *водой Р* до объема 100,0 мл (раствор А). Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора А при 253 нм.

Содержание хлоргексидина диглюконата в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 100}{330 \cdot V},$$

где:

330 — удельный показатель поглощения хлоргексидина диглюконата;

А — оптическая плотность раствора А;

V — объем испытуемого образца, взятый для приготовления раствора А.

## ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ 1 %, 2 % РАСТВОР (066)

## СОСТАВ

Хлористоводородной кислоты 8,3 % раствор — 10,0 мл, 20,0 мл;

Вода очищенная — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в *растворе аммиака Р*.

**В.** Испытуемый образец имеет сильноокислительную реакцию раствора.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* до появления желтого окрашивания, используя в качестве индикатора *раствор метиленового красного Р*.

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 43,82 мг раствора 8,3 % хлористоводородной кислоты.

## ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ 10 % РАСТВОР (067)

## СОСТАВ

Хлористоводородной кислоты 8,3 % раствор — 100,0 мл;

Вода очищенная — до 1000 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р1*. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в *растворе аммиака Р*.

**В.** Испытуемый образец имеет сильноокислительную реакцию раствора.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* до появления желтого окрашивания, используя в качестве индикатора *раствор метиленового красного Р*.

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 43,82 мг раствора 8,3 % хлористоводородной кислоты.

## ЦИНКА СУЛЬФАТА 0,25 %, 1 %, 2 % РАСТВОР С БОРНОЙ КИСЛОТОЙ (068)

## СОСТАВ

Цинка сульфат гептагидрат ( $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 287,5) — 0,025 г, 0,1 г, 0,2 г;

Борная кислота ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ; М.м. 61,8) — 0,2 г;

Вода очищенная — до 10 мл.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл 96 % *спирта Р* и поджигают. Пламя окрашено зеленым цветом.

**В.** К 2 каплям испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *воды Р* и 2 капли *раствора калия ферроцианида Р*. Образуется белый студенистый осадок, нерастворимый в *хлористоводородной кислоте разведенной Р*.

**С.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 1 мл воды *P*, 2 капли хлористоводородной кислоты разведенной *P* и 2 капли раствора 50 г/л бария хлорида *P*. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных кислотах.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Цинка сульфат.** 2,0 мл испытуемого образца помещают в коническую колбу, прибавляют 5 мл воды *P*, 2 мл аммиачного буферного раствора *pH* 10,0 *P* и титруют 0,05 *M* раствором натрия эдетата до перехода окраски от фиолетовой до синей, используя индикаторную смесь протравленного черного 11 *P* в качестве индикатора.

1 мл 0,05 *M* раствора натрия эдетата соответствует 14,38 мг  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

**Кислота борная.** 0,5 мл испытуемого образца помещают в колбу, прибавляют 4 мл глицерина (85%) *P*, предварительно нейтрализованного по раствору фенолфталеина *P*, и 4 мл раствора калия ферроцианида *P*, перемешивают и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина *P*1.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 6,183 мг  $\text{H}_3\text{BO}_3$ .

### ЦИНКА СУЛЬФАТА 2% РАСТВОР (069)

#### СОСТАВ

Цинка сульфат гептагидрат ( $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; *M.м.* 287,5) — 2,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2 каплям испытуемого образца прибавляют 0,5 мл воды *P* и 2 капли раствора калия ферроцианида *P*. Образуется белый студенистый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте разведенной *P*.

**В.** К 2-3 каплям испытуемого образца прибавляют 1 мл воды *P*, 2 капли хлористоводородной кислоты разведенной *P* и 2 капли раствора 50 г/л бария хлорида *P*. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных кислотах.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,0 мл испытуемого образца помещают в коническую колбу, прибавляют 5 мл воды *P*, 2 мл аммиачного буферного раствора *pH* 10,0 *P* и титруют 0,05 *M* раствором натрия эдетата до перехода окраски от фиолетовой до синей, используя индикаторную смесь протравленного черного 11 *P* в качестве индикатора.

1 мл 0,05 *M* раствора натрия эдетата соответствует 14,38 мг  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

### ЭУФИЛЛИНА 1% РАСТВОР (070)

#### СОСТАВ

Теofilлин-этилендиамин ( $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2 \cdot (\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)_2$ ; *M.м.* 420,4) — 1,0 г;

Вода очищенная — до 100 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 10 капель кислоты хлористоводородной разведенной *P* и 10 капель раствора водорода пероксида концентрированного *P* и выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 3—5 капель раствора аммиака разведенного *P*1. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

**В.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 1 каплю раствора 50 г/л меди (II) сульфата *P*. Появляется фиолетовое окрашивание.

**С.** 1 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 3 капли ацетона *P* и 2 капли раствора 50 г/л натрия нитропруссиды *P*. Постепенно появляется фиолетовое окрашивание.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

##### МЕТОД 1

2,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлористоводородной до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор метилового оранжевого *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной соответствует 3,005 мг  $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$ ; при пересчете на теofilлин-этилендиамин результат умножают на коэффициент 7,02 (соответствует 14,25 % этилендиамина в субстанции).

##### МЕТОД 2

5,0 мл испытуемого образца титруют 0,02 *M* раствором серебра нитрата при встряхивании до появления оранжево-желтого окрашивания, используя в качестве индикатора раствор калия хромата *P*.

1 мл 0,02 *M* раствора серебра нитрата соответствует 3,604 мг  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4$  при пересчете на теofilлин-этилендиамин результат умножают на коэффициент 1,166 (соответствует 85,75 % теofilлина в субстанции).

### ЭУФИЛЛИНА 1%, 2%, 2,4% РАСТВОР ИЗОТОНИЧЕСКИЙ (071)

#### СОСТАВ

Теofilлин-этилендиамин ( $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2 \cdot (\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)_2$ ; *M.м.* 420,4) — 0,1 г, 0,2 г, 0,24 г;



Натрия хлорид ( $\text{NaCl}$ ; *М.м.* 58,44) — 0,073 г, 0,056 г, 0,049 г;

Вода очищенная — до 10 мл.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 10 капель *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 10 капель *раствора водорода пероксида концентрированного Р* и выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 3—5 капель *раствора аммиака разведенного Р1*. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

**В.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 1 каплю раствора 50 г/л *меди сульфата Р*. Появляется фиолетовое окрашивание.

**С.** 1 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 2-3 капли *ацетона Р* и 1-2 капли раствора 50 г/л *натрия нитропруссиды Р*. Постепенно появляется фиолетовое окрашивание.

**Д.** К 1-2 каплям испытуемого образца прибавляют 3 капли *кислоты азотной разведенной Р2* и 3 капли *раствора серебра нитрата Р2*. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в *растворе аммиака разведенного Р1*.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Теофиллин-этилендиамин.** 2,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М *раствором кислоты хлористоводородной* до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора *раствор метилового оранжевого Р*.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 3,005 мг  $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$ ; при пересчете на теофиллин-этилендиамин результат умножают на коэффициент 7,02 (соответствует 14,25 % этилендиамина в субстанции).

**Натрия хлорид.** К 0,5 мл испытуемого образца последовательно прибавляют 4 мл *воды Р*, 0,1 мл 0,1 М *раствора аммония тиоцианата*, 0,5 мл *раствора железа (III) аммония сульфата Р5* и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до исчезновения красного окрашивания.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 5,844 мг  $\text{NaCl}$ .

### ЭУФИЛЛИНА ПОРОШОК С ГЛЮКОЗОЙ (072)

#### СОСТАВ

Теофиллин-этилендиамин ( $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2 \cdot (\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)_2$ ; *М.м.* 420,4) — 0,01 г;

Глюкоза ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; *М.м.* 198,2) — 0,1 г.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 10 капель *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 10 капель *раствора водорода пероксида концентрированного Р* и выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 3—5 капель *раствора аммиака разведенного Р1*. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

**В.** К 0,01 г испытуемого образца прибавляют 1 мл *воды Р*, 1 мл *реактива Фелинга Р* и нагревают до кипения. Образуется коричневатокрасный осадок.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* и титруют 0,02 М *раствором кислоты хлористоводородной* до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора *раствор метилового оранжевого Р*.

1 мл 0,02 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 0,601 мг  $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$ ; при пересчете на теофиллин-этилендиамин результат умножают на коэффициент 7,02 (соответствует 14,25 % этилендиамина в субстанции).

### ЭУФИЛЛИНА ПОРОШОК С САХАРОЗОЙ (073)

#### СОСТАВ

Теофиллин-этилендиамин ( $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2 \cdot (\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)_2$ ; *М.м.* 420,4) — 0,003 г;

Сахароза ( $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ ; *М.м.* 342,3) — 0,2 г.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 10 капель *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 10 капель *раствора водорода пероксида концентрированного Р* и выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 3—5 капель *раствора аммиака разведенного Р1*. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

**В.** К 0,01 г испытуемого образца прибавляют 2 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, несколько кристаллов *резорцина Р* и кипятят в течение 1 мин. Появляется красное окрашивание.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* и



титруют 0,02 М раствором кислоты хлористоводородной до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор метилового оранжевого Р.

1 мл 0,02 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,601 мг  $C_2H_8N_2$ ; при пересчете на теофиллин-этилендиамин результат умножают на коэффициент 7,02 (соответствует 14,25 % этилендиамина в субстанции).

### #6.3. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Качество экстемпоральных лекарственных средств (в том числе гомеопатических) устанавливается по характеристическим показателям. Уровень качества лекарственных средств оценивается в соответствии с требованиями, регламентированными Фармакопеей, приказами и другими нормативными документами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Для оценки качества экстемпоральных лекарственных средств применяются два термина «Удовлетворяет» («Годная продукция») или «Не удовлетворяет» («Забракованная продукция»). Качество изготовленных лекарственных средств определяется органолептическим и измерительными методами.

Неудовлетворительность изготовленных лекарственных средств устанавливается по следующим показателям их качества:

- несоответствие по описанию (внешний вид, цвет, запах);
- несоответствие растворов по прозрачности или цветности;
- неоднородность смешения порошков, мазей, суппозиторий, гомеопатических тритураций;
- несоответствие степени измельченности порошков;
- несоответствие размера частиц в тритурационных мазях;
- наличие видимых механических включений;
- несоответствие прописи по подлинности:
  - замена одного вещества другим, отсутствие прописанного или наличие непрописанного вещества;
  - замена веществ на аналогичные по фармакологическому действию без обозначения этой замены на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке);
  - отклонения от прописи по массе или объему:
    - отклонения по общей массе (объему);

- отклонения по массе отдельных доз и их количеству;
- отклонения по массе (или по концентрации) входящих в пропись рецепта (требования) веществ;
- несоответствие по значению рН (кислотности или щелочности);
- несоответствие по стерильности;
- несоответствие по микробиологической чистоте;
- нарушение герметичности укупорки (для стерильных лекарственных форм);
- нарушение действующих правил оформления лекарственных средств, предназначенных к отпуску.

Изменения в составе лекарственных форм (если необходимо) должны производиться только с согласия врача, за исключением случаев, установленных Фармакопеей, приказами и другими нормативными документами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, и должны отмечаться на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке). При отсутствии указанной отметки на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке) качество изготовленного лекарственного средства оценивается как неудовлетворительное.

Изменения в количестве отпущенного лекарственного средства или отпуск таблеток вместо порошков должны также отмечаться на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке).

Определение отклонений в лекарственных средствах следует проводить с использованием измерительных средств того же типа (с одинаковыми метрологическими характеристиками), что и при их изготовлении.

Нормы отклонений, допустимые при изготовлении экстемпоральных лекарственных средств (в том числе гомеопатических), и нормы отклонений, допустимые при фасовке в аптеках лекарственных средств промышленного производства, описаны в разделах #6.3.1 и #6.3.2.

#### #6.3.1. НОРМЫ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (В ТОМ ЧИСЛЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ) В АПТЕКАХ

1. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз (в том числе при фасовке) порошков (в том числе порошковыми дозаторами) и в общей массе гомеопатических тритураций, указаны в таблице #6.3.1.-1. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе при фасовке), определяются на прописанную дозу одного порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатических тритураций, определяются на прописанную массу тритураций.

Таблица #6.3.1.-1

Прописанная масса, г	Отклонения, %
до 0,1	±15
свыше 0,1 до 0,3	±10
свыше 0,3 до 1	±5
свыше 1 до 10	±3
свыше 10 до 100	±3
свыше 100 до 250	±2
свыше 250	±0,3

2. Отклонения, допустимые в общей массе гранул гомеопатических (в том числе при фасовке) для одной упаковки, указаны в таблице #6.3.1.-2.

Таблица #6.3.1.-2

Прописанная масса, г	Отклонения, %
до 1	±5
свыше 1 до 100	±3

3. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз суппозитория и пилюль:

- для суппозитория ±5 %;
- для пилюль массой до 0,3 г ±10 %;
- для пилюль массой свыше 0,3 г ±5 %.

Среднюю массу определяют взвешиванием с точностью до 0,01 г не менее 10 суппозитория или пилюль. При изготовлении суппозитория менее 10 штук взвешивают все суппозитории. Отклонения в массе суппозитория и пилюль от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория или пилюли в количестве не менее 5 штук.

4. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в порошках, пилюлях и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания), определяются на дозу каждой субстанции, входящей в эти лекарственные средства. Отклонения указаны в таблице #6.3.1.-3.

Таблица #6.3.1.-3

Прописанная масса, г	Отклонения, %
до 0,02	±20
свыше 0,02 до 0,05	±15
свыше 0,05 до 0,2	±10
свыше 0,2 до 0,3	±8
свыше 0,3 до 0,5	±6
свыше 0,5 до 1	±5
свыше 1 до 2	±4
свыше 2 до 5	±3
свыше 5 до 10	±2
свыше 10	±1

5. Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных средств при изготовлении массо-объемным методом с использованием как концентрированных растворов, так и фар-

мацевтических субстанций, указаны в таблице #6.3.1.-4.

Таблица #6.3.1.-4

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
до 10	±10
свыше 10 до 20	±8
свыше 20 до 50	±4
свыше 50 до 150	±3
свыше 150 до 200	±2
свыше 200	±1

6. Отклонения, допустимые в общем объеме растворов для инъекций, изготавливаемых в виде серийной внутриаптечной заготовки при фасовке (розливе) в градуированные бутылки для крови, указаны в таблице #6.3.1.-5.

При отмеривании (и фасовке) жидкостей после слива струей дается выдержка на слив капель:

- для невязких жидкостей — в течение 1 мин;
- для вязких жидкостей — в течение 3 мин.

Таблица #6.3.1.-5

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
до 50	±10
свыше 50	±5

7. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в жидких лекарственных средствах при изготовлении массо-объемным методом с использованием как концентрированных растворов, так и фармацевтических субстанций, указаны в таблице #6.3.1.-6. Отклонения определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждой субстанции, входящей в эти лекарственные средства.

Таблица #6.3.1.-6

Прописанная масса, г	Отклонения, %
до 0,02	±20
свыше 0,02 до 0,1	±15
свыше 0,1 до 0,2	±10
свыше 0,2 до 0,5	±8
свыше 0,5 до 0,8	±7
свыше 0,8 до 1	±6
свыше 1 до 2	±5
свыше 2 до 5	±4
свыше 5	±3

8. Отклонения, допустимые в массе жидких лекарственных средств при изготовлении методом по массе с использованием как концентрированных растворов, так и фармацевтических субстанций, указаны в таблице #6.3.1.-7. Отклонения определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждой субстанции, входящей в эти лекарственные средства.

Таблица #6.3.1.-7

Прописанная масса, г	Отклонения, %
до 10	±10
свыше 10 до 20	±8
свыше 20 до 50	±5
свыше 50 до 150	±3
свыше 150 до 200	±2
свыше 200	±1

9. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в мазях и в жидких лекарственных средствах при изготовлении методом по массе с использованием как концентрированных растворов, так и фармацевтических субстанций, указаны в таблице #6.3.1.-8. Отклонения определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждой субстанции, входящей в эти лекарственные средства.

Таблица #6.3.1.-8

Прописанная масса, г	Отклонения, %
до 0,1	±20
свыше 0,1 до 0,2	±15
свыше 0,2 до 0,3	±12
свыше 0,3 до 0,5	±10
свыше 0,5 до 0,8	±8
свыше 0,8 до 1	±7
свыше 1 до 2	±6
свыше 2 до 10	±5
свыше 10	±3

10. Отклонения, допустимые в общей массе мазей, указаны в таблице #6.3.1.-9.

Таблица #6.3.1.-9

Прописанная масса, г	Отклонения, %
до 5	±15
свыше 5 до 10	±10
свыше 10 до 20	±8
свыше 20 до 30	±7
свыше 30 до 50	±5
свыше 50 до 100	±3
свыше 100	±2

11. Отклонения, допустимые нормативной документацией при изготовлении фармакопейных лекарственных средств в аптеках, указаны в таблице #6.3.1.-10.

*Примечания:*

При определении допустимых отклонений в проверяемых лекарственных средствах, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки, следует пользоваться нормами отклонений, приведенными в пунктах 1—10, а также в действующей нормативной документации, регламентирующей изготовление и контроль качества различных лекарственных средств в аптеках.

При изготовлении лекарственных средств в виде серий внутриаптечной заготовки отклонения, допустимые в массе отдельных субстанций, определяются на массу отдельных субстанций, взятых для изготовления требуемого объема (или массы) данной серии (один контейнер или одна загрузка). Например,

Таблица #6.3.1.-10

Наименование лекарственного средства	Плотность	Содержание действующего вещества, %	Нормативная документация
Этиловый спирт 95 %	0,8114—0,8075	95—96	# Этиловый спирт 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 % и 40 %
Этиловый спирт 90 %	0,8292—0,8259	90—91	
Этиловый спирт 70 %	0,8855—0,8830	70—71	
Этиловый спирт 40 %	0,9487—0,9473	39,5—40,5	
Водорода пероксида 3 % раствор		2,5—3,5	Водорода пероксида 3 % раствор
Водорода пероксида 30 % раствор (пергидроль)		29,0—31,0	Водорода пероксида 30 % раствор
Водорода пероксида 27,5 % раствор*		27,225—27,775	
Аммиака 10 % раствор		9,5—10,5	

\* — отклонение, допустимое в концентрации раствора, составляет ±1 %, что соответствует отклонениям, допустимым при изготовлении концентрированных растворов с концентрацией свыше 20 % (см. пункт 12).

при изготовлении 2 л 0,9 % раствора натрия хлорида отвешивают навеску 18 г, для которой допускается отклонение  $\pm 3\%$ . При химическом контроле достаточно установить, что было взято не менее 17,46 г и не более 18,54 г натрия хлорида.

Отклонения, допустимые в массе отдельных субстанций в лекарственных средствах, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки и изъятых из аптеки для проверки, определяются как указано в пункте 4 и пункте 7. Например, если для контроля изымают 200 мл 0,9 % раствор натрия хлорида, то при химическом контроле достаточно установить, что в растворе содержится не менее 1,71 г и не более 1,89 г натрия хлорида (отклонение  $\pm 5\%$ , см. пункт 7).

12. Отклонения, допустимые в концентрированных растворах (в процентах), изготовленных массо-объемным методом:

– при концентрации до 20 % — не более  $\pm 2\%$  от нормируемого процента;

– при концентрации свыше 20 % — не более  $\pm 1\%$  от нормируемого процента.

13. При проверке лекарственных средств, изготавливаемых в гомеопатических аптеках по индивидуальным прописям, используют нормы отклонений, приведенные в данной статье.

14. Отклонения, допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких лекарственных средств при изготовлении их в виде концентрированных растворов и полуфабрикатов:

– при содержании субстанции 10 % (первое десятичное разведение — D1) — не более  $\pm 5\%$  от нормируемого процента;

– при содержании субстанции 1 % (второе десятичное разведение — D2) — не более  $\pm 5\%$  от нормируемого процента;

– при содержании фармацевтической субстанции 0,1 % (третье десятичное разведение — D3) — не более  $\pm 10\%$  от нормируемого процента.

### **#6.3.2. НОРМЫ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ В АПТЕКАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА**

1. Отклонения, допустимые при фасовке по массе таблеток, драже, капсул (ангро), для одной упаковки указаны в таблице #6.3.2.-1. При фасовке поштучно таблеток, драже, капсул в индивидуальную упаковку допустимые отклонения не устанавливаются. Недовложение единиц лекарственного средства не допускается.

Таблица #6.3.2.-1

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
свыше 10 до 100	$\pm 3$
свыше 100 до 250	$\pm 2$
свыше 250	$\pm 0,3$

2. Отклонения, допустимые при фасовке жидких лекарственных средств по объему (для одной упаковки), указаны в таблице #6.3.2.-2.

Таблица #6.3.2.-2

Измеряемый объем, мл	Отклонения, %
до 5	$\pm 8$
свыше 5 до 25	$\pm 5$
свыше 25 до 100	$\pm 3$
свыше 100 до 300	$\pm 1,5$
свыше 300 до 1000	$\pm 1,0$
свыше 1000	$\pm 0,5$

3. Отклонения, допустимые при фасовке жидких лекарственных средств по массе (для одной упаковки), указаны в таблице #6.3.2.-3.

Таблица #6.3.2.-3

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
до 5	$\pm 4$
свыше 5 до 100	$\pm 2$
свыше 100 до 5000	$\pm 0,6$

4. Отклонения, допустимые при фасовке мазей, линиментов и порошков по массе (для одной упаковки), указаны в таблице #6.3.2.-4.

Таблица #6.3.2.-4

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
до 5	$\pm 5$
свыше 5 до 50	$\pm 4$
свыше 50 до 100	$\pm 2,5$
свыше 100 до 5000	$\pm 1$

5. Отклонения, допустимые при фасовке лекарственного растительного сырья (для одной упаковки), указаны в таблице #6.3.2.-5.

Таблица #6.3.2.-5

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
до 100	$\pm 5$
свыше 100 до 200	$\pm 3$
свыше 200 до 1000	$\pm 2$
свыше 1000	$\pm 1$

## ОБЩИЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СУБСТАНЦИИ

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

#### # ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ

##### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственное растительное сырье — это цельные растения, фрагменты растений или измельченные растения, части растений, морские водоросли, грибы, лишайники в непереработанной форме, обычно высушенные, а иногда и в свежем виде. Некоторые эксудаты, которые не были подвергнуты специальной обработке, также могут относиться к лекарственному растительному сырью. Лекарственное растительное сырье точно определяется его ботаническим научным названием и в соответствии с имеющейся биномиальной системой (род, вид, разновидность и автор).

##### ПРОИЗВОДСТВО

Лекарственное растительное сырье получают из специально выращиваемых или дикорастущих растений. Чтобы гарантировать высокое качество лекарственного растительного сырья, важно соблюдать соответствующие правила выращивания, сбора урожая, сушки, измельчения и условий хранения.

Лекарственное растительное сырье должно быть по возможности тщательно очищено от примесей, таких как остатки почвы, пыли, грязи, загрязнений наподобие грибов, насекомых и других примесей животного происхождения. Оно не должно быть подгнившим.

Если проводилась деконтаминация, необходимо убедиться, что части растения не пострадали и что после обработки в сырье не остались вредные примеси. Для деконтаминации лекарственного растительного сырья запрещается использование этиленоксида.

##### ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Лекарственное растительное сырье идентифицируют с использованием его макроскопических и микроскопических признаков; при необходимости могут применяться и некоторые другие методы испытаний (например, тонкослойная хроматография).

##### ИСПЫТАНИЯ

**Допустимые примеси (#2.8.2).** Если иного не указано в частной статье, проводят испытание на допустимые примеси. Количество допустимых примесей указывают в частной статье.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Если иного не указано в частной статье, проводят испытание на потерю в массе при высушивании.

**Вода (2.2.13).** Определение воды может проводиться вместо испытания «Потеря в массе при высушивании» для лекарственного растительного сырья с высоким содержанием эфирных масел.

**Общая зола (2.4.16).**

**Пестициды (2.8.13).** Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям в отношении остаточных количеств пестицидов. Эти требования применяются с учетом происхождения растения, его дальнейшего использования с учетом протокола полных данных по обработке определенной партии растения. Содержание остатков пестицидов может быть определено посредством метода, описанного в приложении к основному методу.

**Микробиологическая чистота.** Рекомендации по исследованию микробиологической чистоты продуктов, состоящих из одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья, приводятся в разделе 5.1.4. *Микробиологическая чистота лекарственных средств* (Категория 4).

**Тяжелые металлы.** Необходимо учитывать также риск загрязнения лекарственного растительного сырья тяжелыми металлами. Если в частной статье не указывается предельное содержание тяжелых металлов или других отдельных элементов, такие предельные нормы при необходимости могут быть установлены. Если иного не указано в частной статье, лекарственное растительное сырье должно соответствовать нормам и требованиям действующего законодательства по содержанию тяжелых металлов.

**Радиоактивное загрязнение.** Если иного не указано в частной статье, лекарственное растительное сырье должно соответствовать нормам и требованиям действующего законодательства по содержанию радионуклидов.

При необходимости лекарственное растительное сырье подвергают, например, нижеследующим испытаниям.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте (2.8.1).**

**Экстрактивные вещества.**

**Коэффициент набухания (2.8.4).**

**Показатель горечи (2.8.15).**

**Афлатоксины.**

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Если нет специальных требований, количественное содержание устанавливают с использованием подходящего метода.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C, если иного не указано в частной статье.

# ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

## ВВЕДЕНИЕ

Субстанции для фармацевтического использования подразделяются на фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества. Качество субстанций для фармацевтического использования регламентируется требованиями соответствующей частной фармакопейной статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь и/или нормативной документацией (фармакопейной статьей ФС) для отечественных производителей или нормативным документом (НД) для зарубежных производителей), утвержденной уполномоченным органом.

Если субстанция данного производителя имеет сертификат соответствия частной статье Европейской Фармакопеи или аналогичное разрешение уполномоченного органа, ее качество может контролироваться непосредственно соответствующей частной статьей ГФ РБ, а в случае его отсутствия качество субстанций контролируется по НД, утвержденной уполномоченным органом. При этом требования НД к качеству субстанции должны быть не ниже требований соответствующей частной фармакопейной статьи ГФ РБ.

Требования частной фармакопейной статьи ГФ РБ не всегда могут быть достаточным условием для окончательного заключения о качестве субстанции конкретного производителя — в таком случае необходимо принимать во внимание производство субстанции в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики по известной технологии, условия реализации. Все изменения, вносимые в технологию производства субстанций, освоение старой или разработка новой технологии производства другими производителями должны сопровождаться представлением в уполномоченный орган данных, подтверждающих возможность контроля качества этой субстанции по соответствующей частной статье ГФ РБ или с внесением в нее дополнительных требований по необходимым разделам либо по вновь разработанному и утвержденному НД.

Субстанция может использоваться в период всего срока годности, если ее качество соответствует утвержденной спецификации, но может также использоваться после окончания срока годности при условии ее переконтроля.

*Дата переконтроля* — это дата, после которой образцы субстанции должны быть исследованы на предмет соответствия спецификации и возможности использования в производстве данного лекарственного средства.

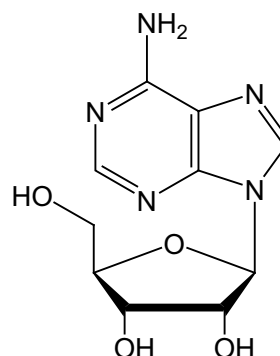
*Период переконтроля* — период, в течение которого субстанция для фармацевтического использования считается соответствующей спецификации и, следовательно, пригодной для производства данного лекарственного средства, если она хранилась в рекомендованных условиях. По истечении данного периода серия должна быть повторно испытана на соответствие спецификации и затем незамедлительно использована.

Переконтроль допускается для синтетических субстанций, характеризующихся значительной стабильностью. Для субстанций биологического происхождения устанавливается только срок годности, по истечении которого субстанции использованию не подлежат. Переконтроль допускается для некоторых определенных антибиотиков.

## АДЕНОЗИН

*Adenosinum*

**ADENOSINE**



$C_{10}H_{13}N_5O_4$

М.м. 267,2

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аденозин содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 9-β-D-рибофуранозил-9H-пурин-6-амин в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, растворим в горячей воде, практически нерастворим в 96 % спирте и в метилхлориде. Растворяется в разведенных минеральных кислотах.

Температура плавления: около 234°C.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО аденозина # или спектр, представленный на рисунке 1.

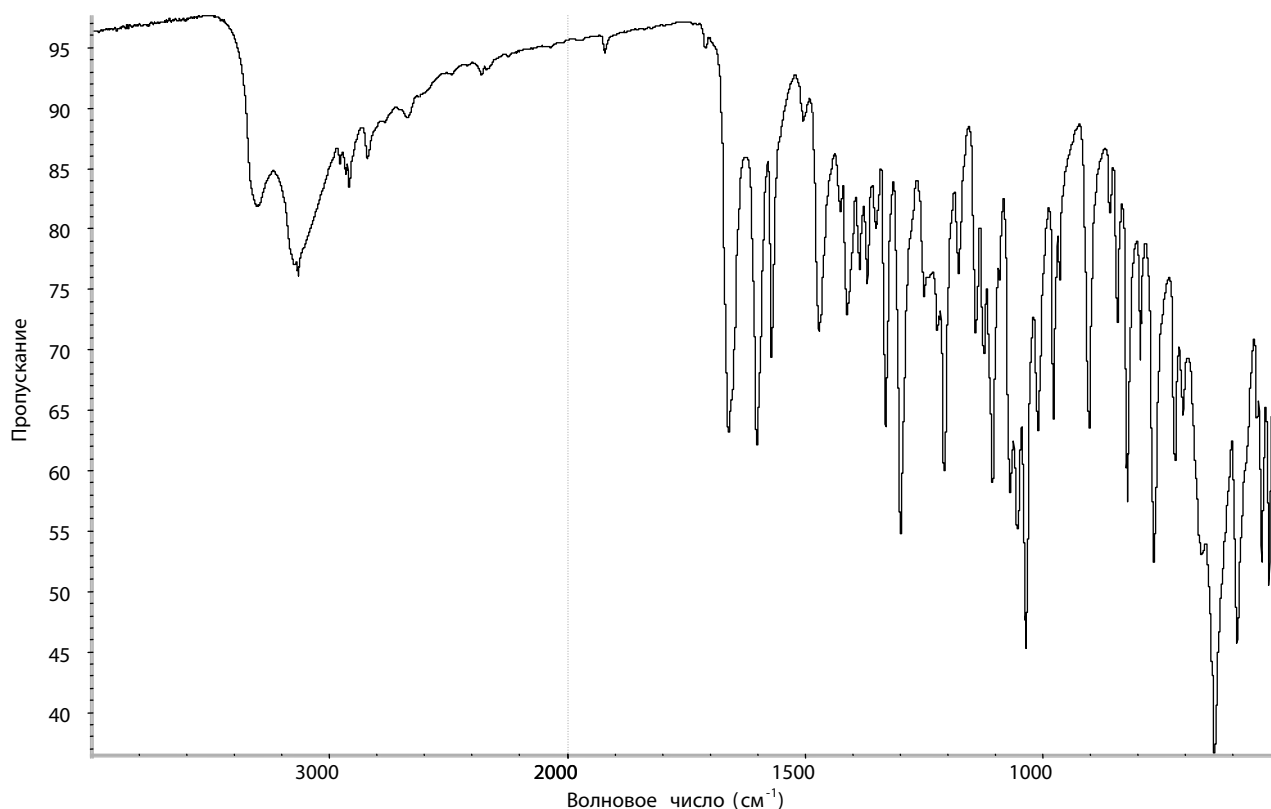


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО аденозина.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца суспендируют в 100 мл воды дистиллированной *P* и нагревают до кипения. Охлаждают, фильтруют под вакуумом и доводят водой дистиллированной *P* до объема 100 мл.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность и щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора бромкрезолового пурпурового *P* и 0,1 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Появляется желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться фиолетово-синее окрашивание.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -45 до -49 в пересчете на сухое вещество. 1,25 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Полученный раствор используют в течение 10 мин после приготовления.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Смесь растворителей.** 6,8 г калия гидросульфата *P* и 3,4 г тетрабутиламмония гидросульфата *P* растворяют в воде *P*, доводят до pH 6,5 раствором 60 г/л калия гидроксида *P* и разводят водой *P* до объема 1000 мл. Используют свежеприготовленную смесь растворителей.

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 5 мг аденина *P* (примесь А) и 5 мг инозина *P* (примесь G) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. 4 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: вода *P* — смесь растворителей (40:60, об/об);
- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания аденозина.

**Относительное удерживание** (по отношению к аденозину; время удерживания — около 13 мин): примесь А — около 0,3; примесь G — около 0,4.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси А и примеси G.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэф-



фициенты: для примеси А — 0,6; для примеси G — 1,4):

– *примесь А* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примесь G* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,01 % (100 ppm). 10 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,02 % (200 ppm). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод В). Не более 0,001 % (10 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на соли аммония. Эталон готовят с использованием 5 мл эталонного раствора аммония (1 ppm  $\text{NH}_4$ ) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Аденозин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют, при необходимости слегка подогревая, в смеси из 20 мл уксусного ангидрида Р и 30 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически (2.2.20).

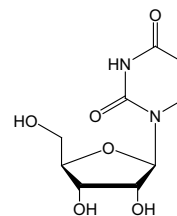
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 26,72 мг  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$ .

#### ПРИМЕСИ

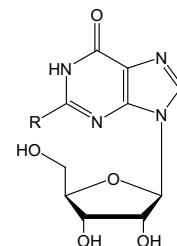
*Специфицированные примеси: А, G.*

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): F, H.

А. Аденин.



F. 1-β-D-Рибофуранозилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (уридин).



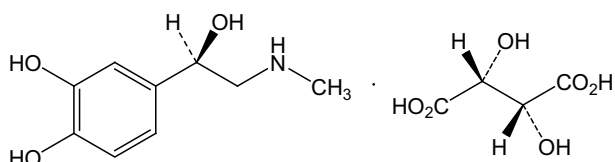
G. R = H: 9-β-D-Рибофуранозил-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (инозин).

H. R =  $\text{NH}_2$ : 2-Амино-9-β-D-рибофуранозил-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (гуанозин).

### АДРЕНАЛИНА ТАРТРАТ (# ЭПИНЕФРИНА ГИДРОТАРТРАТ)

*Adrenalini tartras*

**ADRENALINE TARTRATE**



$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

М.м. 333,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Адреналина тартрат содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % (1R)-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанола гидро(2R,3R)-2,3-дигидроксидибутандиоата в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или серовато-белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, малорастворим в спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от -50 до -53,5. 5,0 г испытуемого образца растворяют в 50 мл раствора 5 г/л *натрия метабисульфита Р* и подщелачивают раствором *аммиака Р*. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 15 мин и фильтруют. Фильтрат используют для идентификации **С**. Полученный осадок (*адреналин*) трижды промывают *метанолом Р* порциями по 10 мл и сушат при температуре 80°C. Готовят раствор 20,0 г/л полученного *адреналина* в 0,5 М растворе *хлористоводородной кислоты*.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках; используют *адреналин*, полученный в идентификации **А**.

*Сравнение:* *адреналин*, полученный как указано в идентификации **А** из 50 мг *ФСО адреналина тартрата*, растворенного в 5 мл раствора 5 г/л *натрия метабисульфита Р*. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 30 мин. Фильтруют через стеклянный фильтр.

**С.** 0,2 мл фильтрата, полученного в идентификации **А**, дают реакцию (b) на тартраты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 10 мл. Раствор используют немедленно.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор **S** по степени мутности не должен превышать эталон **II**.

**Цветность** (2.2.2, метод *II*). Окраска раствора **S** должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>5</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят с защитой от света.

*Смесь растворителей А.* 5,0 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в воде для хроматографии *Р*, в полученном растворе растворяют 2,6 г *натрия октансульфоната Р* и доводят водой для хроматографии *Р* до объема 1000 мл (для полного растворения компонентов раствор обычно перемешивают в течение не менее 30 мин). Доводят до pH 2,8 *кислотой фосфорной Р*.

*Смесь растворителей В.* *Ацетонитрил Р1* — смесь растворителей **А** (130:870, об/об).

*Испытуемый раствор.* 75 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл 0,1 М раствора *кислоты хлористоводородной* и доводят смесью растворителей **В** до объема 50 мл.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей **В** до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей **В** до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 1,5 мг *ФСО норадреналина тартрата* (примесь **В**) и 1,5 мг *ФСО адреналона гидрохлорида* (примесь **С**) растворяют в смеси растворителей **В**, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей **В** до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* Содержимое контейнера *ФСО адреналина смеси примесей* (примеси **Д** и **Е**) растворяют в 0,1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлористоводородной* и прибавляют 0,9 мл смеси растворителей **В**.

*Раствор сравнения (d).* 7,5 мг *ФСО адреналина тартрата с примесью А* растворяют в 0,5 мл 0,1 М *кислоты хлористоводородной* и доводят смесью растворителей **В** до объема 5,0 мл.

*Холостой раствор.* 0,1 М раствор *кислоты хлористоводородной* — смесь растворителей **В** (1:9, об/об).

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм;

— температура: 50°C;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза **А:** *ацетонитрил Р1* — смесь растворителей **А** (5:95, об/об);

— подвижная фаза **В:** *ацетонитрил Р1* — смесь растворителей **А** (45:55, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—15	92 → 50	8 → 50
15—20	50 → 92	50 → 8
20—25	92	8

— скорость подвижной фазы: 2,0 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

— объем вводимой пробы: 20 мкл.

*Идентификация пиков примесей:* идентифицируют пики примесей **Д** и **Е**, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО адреналина смеси примесей*; идентифицируют пик примеси **А**, используя хроматограмму раствора сравнения (d) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО адреналина тартрата с примесью А*.

*Относительное удерживание* (по отношению к *адреналину*; время удерживания — около 4 мин): примесь **В** — около 0,8; примесь **С** — около 1,3; примесь **А** — около 3,2; примесь **Д** — около 3,3; примесь **Е** — около 3,7.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

– *разрешение*: не менее 3,0 между пиками примеси В и адреналина.

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D — 0,7; для примеси E — 0,6):

– *примесь А* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примеси В, С* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и С, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примеси D, E* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям D и E, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D и E, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,6 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 6-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме в течение 18 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Адреналина тартрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *кислоты уксусной безводной Р*, при необходимости слегка подогревая, и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* до появления синевато-зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0,1 мл *раствора кристаллического фиолетового Р*.

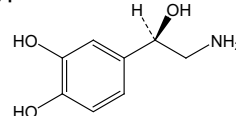
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере или в запаянной ампуле под вакуумом или в среде инертного газа в защищенном от света месте.

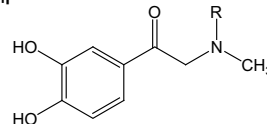
#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.*

*А. Структура неизвестна.*

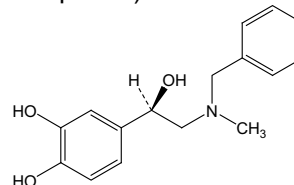


*В. Норадреналин.*



*С. R = H: 1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)-этанон (адреналон).*

*Е. R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: 2-(Бензилметиламино)-1-(3,4-дигидроксифенил)этанол.*

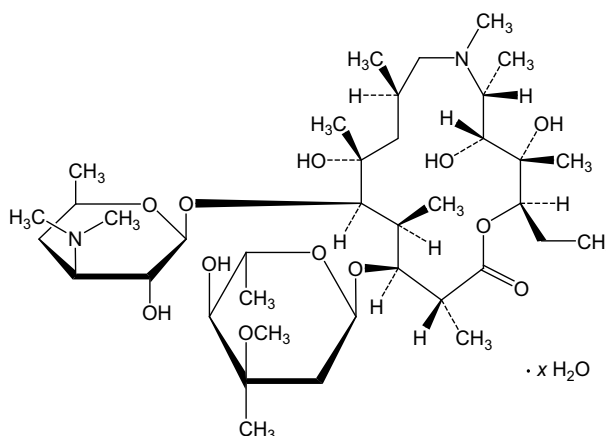


*D. (1R)-2-(Бензилметиламино)-1-(3,4-дигидроксифенил)этанол.*

## АЗИТРОМИЦИН

*Azithromycinum*

**AZITHROMYCIN**



$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot xH_2O$   
 $x = 1 \text{ или } 2$

**М.м. 749 (безводное вещество)**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Азитромицин содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибо-гексопиранозил)окси]-2-этил-3,4,10-тригидрокси-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-[[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-ксило-гексопиранозил]окси]-1-окса-6-аза-циклопентадекан-15-она в пересчете на без-

водное вещество. Содержит 1 или 2 молекулы воды.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легкорастворим в этаноле и в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО азитромицина # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если спектры отличаются, то готовят растворы 90 г/л испытуемого образца и ФСО азитромицина в метиленхлориде Р, которые используют для получения новых спектров.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в этаноле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 9,0 до 11,0. 0,100 г испытуемого образца растворяют в 25,0 мл метанола Р и доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 50,0 мл.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -45 до -49 в пересчете на безводное вещество.

Определение проводят с использованием раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Смесь растворителей.* Раствор 1,73 г/л аммония дигидрофосфата Р доводят до pH 10,0 раствором аммиака Р. К 350 мл полученного раствора прибавляют 300 мл ацетонитрила Р1, 350 мл метанола Р1 и тщательно перемешивают.

*Испытуемый раствор.* 0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* Содержимое контейнера с ФСО азитромицина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси F, H и J) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин.

*Раствор сравнения (с).* 8,0 мг ФСО азитромицина для идентификации пиков (содержит примеси A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

*Раствор сравнения (d).* Содержимое контейнера с ФСО азитромицина примеси В растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная кремнийорганическим полимером аморфным октадецилсилильным

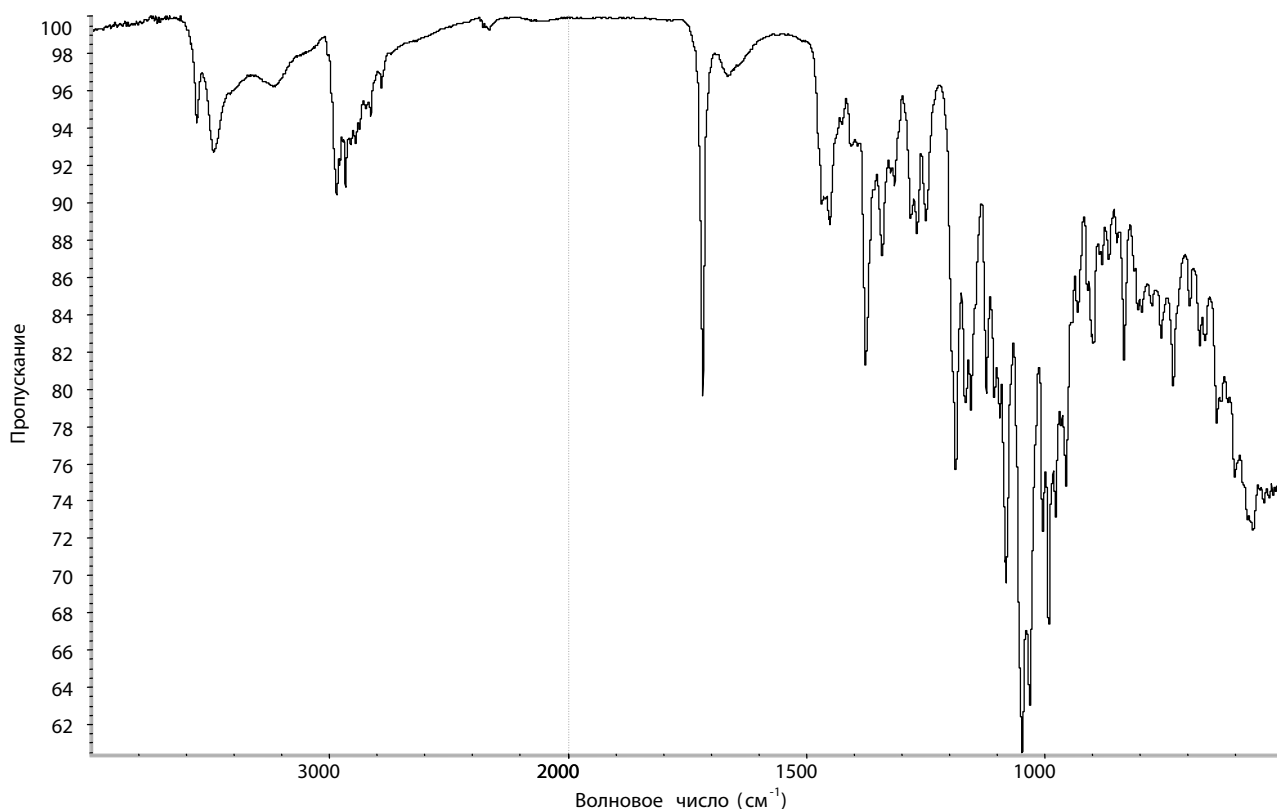


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО азитромицина.

эндкепированным для масс-спектрометрии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 60°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 1,80 г/л *ди-натрия гидрофосфата безводного Р*, доведенный до pH 8,9 *кислотой фосфорной разведенной Р* или *раствором натрия гидроксида разведенным Р*;

– подвижная фаза В: *метанол Р1* — *ацетонитрил Р1* (250:750, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—25	50 → 45	50 → 55
25—30	45 → 40	55 → 60
30—80	40 → 25	60 → 75
80—81	25 → 50	75 → 50
81—93	50	50

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 50 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к азитромицину; время удерживания — 45—50 мин): примесь L — около 0,29; примесь М — около 0,37; примесь Е — около 0,43; примесь F — около 0,51; примесь D — около 0,54; примесь J — около 0,54; примесь I — около 0,61; примесь С — около 0,73; примесь N — около 0,76; примесь H — около 0,79; примесь А — около 0,83; примесь Р — около 0,92; примесь О — около 1,23; примесь G — около 1,26; примесь В — около 1,31.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, С, Е, F, G, H, I, J, L, M, N, O и P, используя хроматограмму, прилагаемую к ФСО азитромицина для идентификации пиков, и хроматограмму раствора сравнения (с); идентифицируют пик примеси В на хроматограмме раствора сравнения (d) и пик примеси Н на хроматограмме сравнения (b).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– коэффициент разделения пиков: не менее 1,4 ( $H_p$  — высота пика примеси J относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси J и примеси F).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси F — 0,3; для примеси H — 0,1; для примеси L — 2,3; для примеси М — 0,6; для примеси N — 0,7):

– примесь В (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика

примеси В не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примеси А, С, Е, F, G, H, I, L, M, N, O, P (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, С, Е, F, G, H, I, L, M, N, O и P, не должны превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей D и J (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков примесей D и J не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– любая другая примесь (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J, L, M, N, O и P, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,1%) и пики, выходящие перед пиком примеси L и после пика примеси В.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод В).** Не более 0,0025% (25 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси *вода Р* — *этанол Р* (15:85, об/об) и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2,5 ppm Pb), полученного путем разведения *эталонного раствора свинца* (100 ppm Pb) *Р* смесью *вода Р* — *этанол Р* (15:85, об/об).

**Вода (2.5.12).** Не менее 1,8% и не более 6,5%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,2%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Азитромицин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 2 проводят из разведения 1:50, посев на питательные среды № 1, № 11 и № 8 — из разведения 1:50.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Раствор А.* Смешивают 60 объемов *ацетонитрила Р1* и 40 объемов раствора 6,7 г/л *ди-калия гидрофосфата Р*, доведенного до pH 8,0 *кислотой фосфорной Р*.

**Испытуемый раствор.** 53,0 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл ацетонитрила P1 и доводят раствором А до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 53,0 мг ФСО азитромицина растворяют в 2 мл ацетонитрила P1 и доводят раствором А до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 5 мг испытуемого образца и 5 мг ФСО азитромицина примеси А растворяют в 0,5 мл ацетонитрила P1 и доводят раствором А до объема 10 мл.

**Условия хроматографирования:**

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная винилполимером октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- температура: 40°C;
- подвижная фаза: 60 объемов ацетонитрила P1 и 40 объемов раствора 6,7 г/л дикалия гидрофосфата Р, доведенного до pH 11,0 раствором 560 г/л калия гидроксида Р;
- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;
- объем вводимой пробы: 10 мкл;
- время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания азитромицина.

**Время удерживания:** азитромицин — около 10 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 3,0 между пиками примеси А и азитромицина.

Содержание  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$  рассчитывают в процентах с учетом содержания азитромицина в ФСО азитромицина.

#### # КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят микробиологическим методом (2.7.2, метод А).

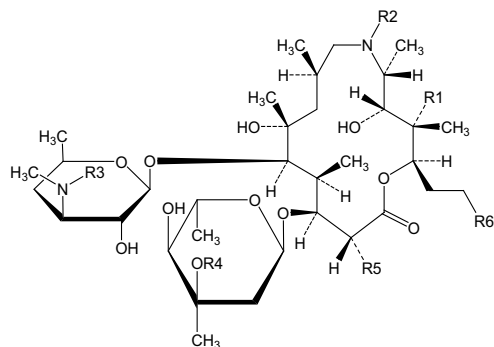
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, L, M, N, O, P.

**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10 *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): К.



A. R1 = OH, R2 = R6 = H, R3 = R4 = R5 = CH<sub>3</sub>:

6-Деметилазитромицин.

B. R1 = R6 = H, R2 = R3 = R4 = R5 = CH<sub>3</sub>:

3-О-Дезоксазитромицин (азитромицин В).

C. R1 = OH, R2 = R3 = R5 = CH<sub>3</sub>, R4 = R6 = H:

3''-О-Деметилазитромицин (азитромицин С).

D. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = CH<sub>3</sub>, R5 = CH<sub>2</sub>OH,

R6 = H: 14-Деметил-14-(гидроксиметил)азитромицин (азитромицин F).

F. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH<sub>3</sub>, R3 = CHO,

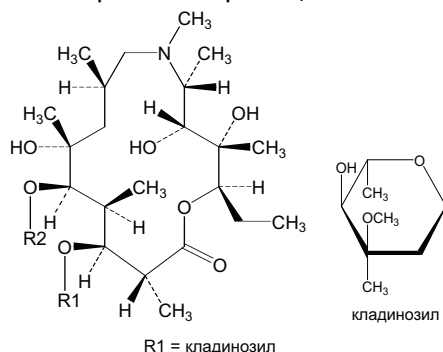
R6 = H: 3'-N-Деметил-3'-N-формилазитромицин.

I. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH<sub>3</sub>, R3 = R6 = H:

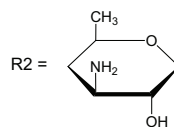
3'-N-Деметилазитромицин.

O. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = CH<sub>3</sub>:

2-Дезэтил-2-пропилазитромицин.

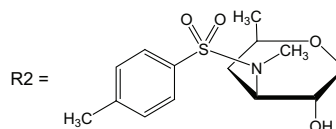


R1 = кладинозил



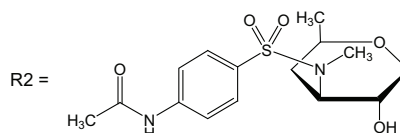
E. 3'-(N,N-Дидеметил)азитромицин (аминоазитромицин).

R1 = кладинозил



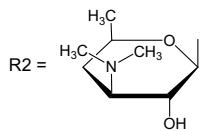
G. 3'-N-Деметил-3'-N-[(4-метилфенил)сульфонил]азитромицин.

R1 = кладинозил



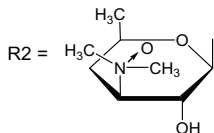
H. 3'-N-Деметил-[4-(ацетиламино)фенил]сульфонил-3'-N-деметилазитромицин.

R1 = H



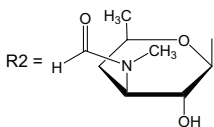
J. 13-О-Декладинозилазитромицин.

R1 = кладинозил



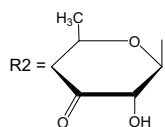
L. Азитромицин-3'-N-оксид.

R1 = кладинозил

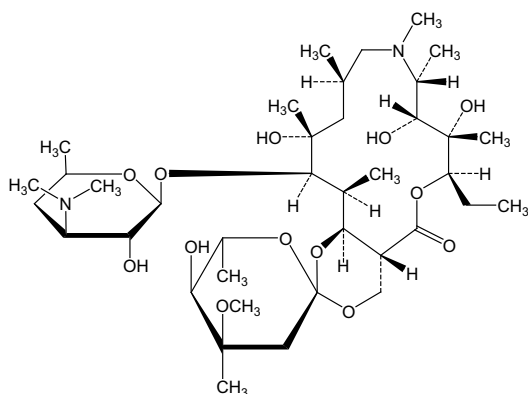


M. 3'-(N,N-Диметил)-3'-N-формилазитромицин.

R1 = кладинозил



N. 3'-Де(диметиламино)-3'-оксоазитромицин.

K. C<sup>14</sup>, 1''-Эпоксизитромицин (азитромицин E).

Р. Структура неизвестна.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 225°С с разложением.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО аллантоина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** 20 мг испытуемого образца кипятят в смеси из 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и 1 мл воды Р. Охлаждают, прибавляют 1 мл раствора кислоты хлористоводородной разведенной Р. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл раствора 100 г/л калия бромида Р, 0,1 мл раствора 20 г/л резорцина Р и 3 мл кислоты серной Р. Нагревают в течение 5—10 мин на водяной бане. Появляется темно-синее окрашивание, переходящее в красное после охлаждения и прибавления около 10 мл воды Р.

**Д.** Нагревают около 0,5 г испытуемого образца. Выделяется аммиак, который обнаруживают по синему окрашиванию красной лакмусовой бумаги Р.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, нагревая при необходимости, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Кислотность или щелочность.** К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, 0,1 мл раствора метилового красного Р и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От -0,10° до +0,10°. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

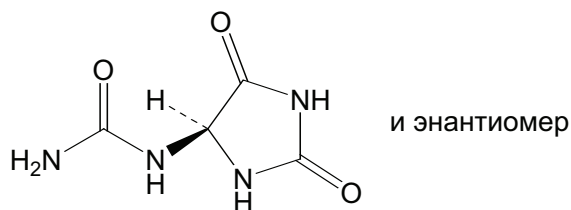
**Восстанавливающие вещества.** 1,0 г испытуемого образца встряхивают с 10 мл воды Р в течение 2 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1,5 мл 0,02 М раствора калия перманганата. Окраска раствора должна оставаться фиолетовой в течение не менее 10 мин.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

## АЛЛАНТОИН

Allantoinum

ALLANTOIN

C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

М.м. 158,1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аллантоин содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (RS)-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)мочевины.

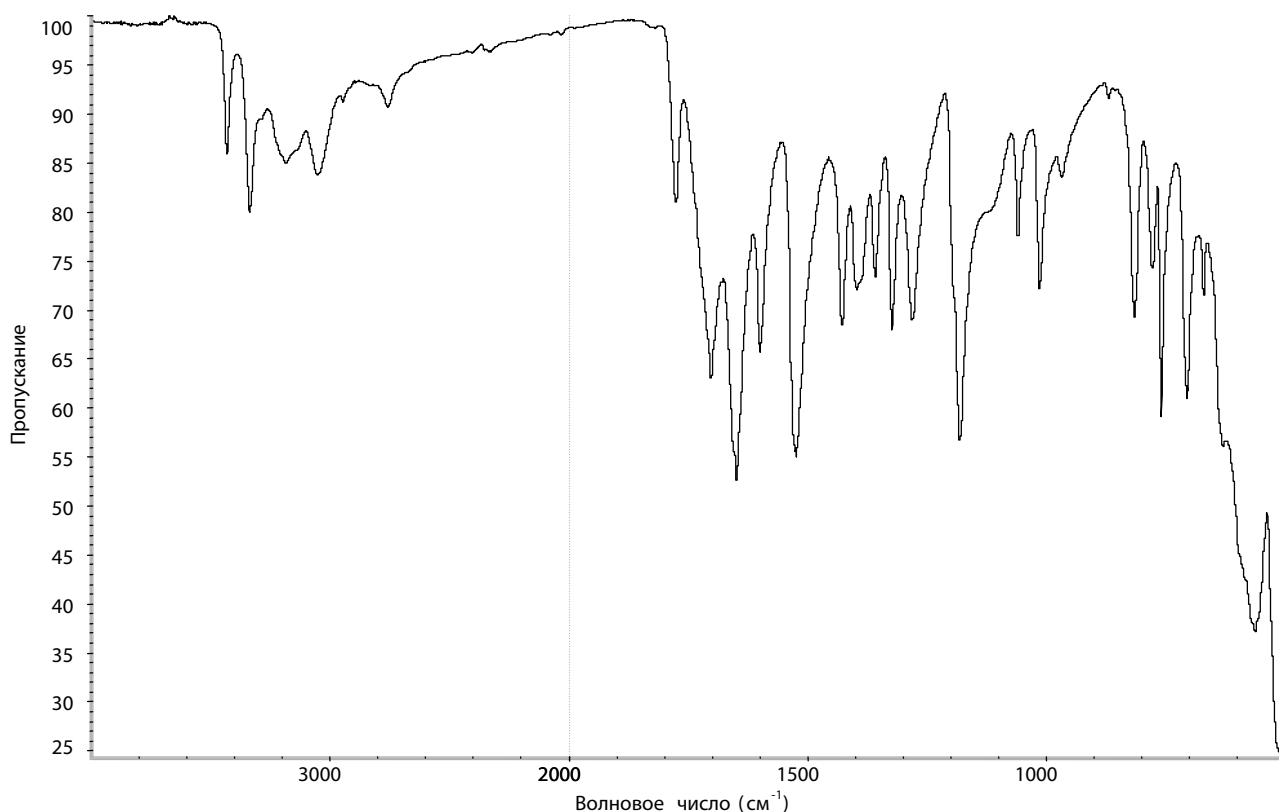


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО аллантина.

**Испытуемый раствор (а).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в 5,0 мл воды *P* при нагревании. Охлаждают и доводят метанолом *P* до объема 10 мл. Раствор используют немедленно после приготовления.

**Испытуемый раствор (б).** 1 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью из метанола *P* и воды *P* (1:1, об/об) до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО аллантина растворяют в смеси из метанола *P* и воды *P* (1:1, об/об) и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (б).** 10 мг мочевины *P* растворяют в воде *P*. 1 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1 мл раствора сравнения (а) смешивают с 1 мл раствора сравнения (б).

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем подходящей целлюлозы для хроматографии *P*.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (15:25:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл испытуемого раствора (а); по 5 мкл испытуемого раствора (б) и растворов сравнения (а), (б) и (с).

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 5 г/л диметиламинобензальдегида *P* в смеси из 1 объема кислоты хлористоводородной *P* и 3 объемов метанола *P* и сушат в потоке горячего воздуха. Через 30 мин пластинку просматривают при дневном свете.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,1%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

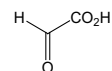
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Аллантин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

120,0 мг испытуемого образца растворяют в 40 мл воды *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 15,81 мг  $C_4H_6N_4O_3$ .

#### ПРИМЕСИ



А. Глиоксиловая кислота.

В. Мочевина.



**АЛЮМИНИЯ ОКСИД  
ГИДРАТИРОВАННЫЙ***Aluminii oxidum hydricum***ALUMINIUM OXIDE, HYDRATED****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Алюминия оксид гидратированный содержит не менее 47,0% и не более 60,0%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (М.м. 102,0).

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый аморфный порошок. Практически нерастворим в воде. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакцию на алюминий (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в 15 мл кислоты хлористоводородной P при нагревании на водяной бане и доводят водой дистиллированной P до объема 100 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $\text{GY}(\text{ЗЖ})_6$ .

**Щелочные примеси.** 1,0 г испытуемого образца встряхивают с 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, P в течение 1 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P. При прибавлении не более 0,3 мл 0,1 M раствора кислоты хлористоводородной розовое окрашивание должно исчезнуть.

**Нейтрализующая способность.** Испытание проводят при температуре 37°C. 0,5 г испытуемого образца диспергируют в 100 мл воды P, нагревают и прибавляют при непрерывном перемешивании 100,0 мл предварительно подогретого 0,1 M раствора кислоты хлористоводородной. Значения pH (2.2.3) полученного раствора, измеренные через 10 мин, 15 мин и 20 мин, должны быть не менее 1,8, 2,3 и 3,0 соответственно и не более 4,5. Прибавляют 10,0 мл предварительно подогретого 0,5 M раствора кислоты хлористоводородной, непрерывно перемешивают в течение 1 ч и титруют 0,1 M раствором натрия гидроксида до значения pH 3,5. На титрование должно быть израсходовано не более 35,0 мл 0,1 M раствора натрия гидроксида.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 1%. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты азотной разведенной P при нагревании и доводят водой P до объема 100 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой P до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 1%. 4 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 100 мл.

**Мышьяк** (2.4.2, метод A). Не более 0,0004% (4 ppm). 10 мл раствора S должны выдерживать испытания на мышьяк.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,006% (60 ppm). 20 мл раствора S нейтрализуют раствором аммиака концентрированным P, используя в качестве внешнего индикатора раствор метанилового желтого P. При необходимости раствор фильтруют и доводят водой P до объема 30 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Алюминия оксид гидратированный в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

0,800 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной P1 при нагревании на водяной бане. Охлаждают и доводят водой P до объема 50,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют раствор аммиака разведенного P1 до появления осадка. К полученной смеси прибавляют минимальное количество кислоты хлористоводородной разведенной P, необходимое для растворения осадка, доводят водой P до объема 20 мл и проводят комплексометрическое определение алюминия (2.5.11).

1 мл 0,1 M раствора натрия эдетата соответствует 5,098 мг  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

**ХРАНЕНИЕ**

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 30°C.

**АЛЮМИНИЯ ФОСФАТ  
ГИДРАТИРОВАННЫЙ***Aluminii phosphas hydricus***ALUMINIUM PHOSPHATE, HYDRATED** $\text{AlPO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ **М.м. 122,0**  
**(безводное вещество)****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Алюминия фосфат гидратированный содержит не менее 94,0% и не более 102,0%  $\text{AlPO}_4$  (А.м. 122,0) в пересчете на прокаленное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Очень мало растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных растворах минеральных кислот и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Раствор *S*, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

**В.** Раствор *S* дает реакцию на алюминий (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор *S*.** 2,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 5,5 до 7,2. 4,0 г испытуемого образца встряхивают с водой, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 1,3 %. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты азотной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 200 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды.

**Растворимые фосфаты.** Не более 1,0 % в пересчете на  $\text{PO}_4^{3-}$ .

**Испытуемый раствор.** К 5,0 г испытуемого образца прибавляют 150 мл воды *P* и перемешивают в течение 2 ч. Фильтруют и промывают фильтр 50 мл воды *P*. Фильтрат и промывные воды объединяют и доводят водой *P* до объема 250,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (a).** 2,86 г калия дигидрофосфата *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1 мл раствора сравнения (a) доводят водой *P* до объема 5 мл.

**Раствор сравнения (c).** 3 мл раствора сравнения (a) доводят водой *P* до объема 5 мл.

Испытуемый раствор и растворы сравнения обрабатывают следующим образом. К 5,0 мл раствора прибавляют 4 мл кислоты серной разведенной *P*, 1 мл раствора аммония молибдата *P*, 5 мл воды *P*, 2 мл раствора, содержащего 0,10 г 4-метиламинофенола сульфата *P*, 0,5 г натрия сульфита безводного *P* и 20,0 г натрия метабисульфита *P* в 100 мл воды *P*, встряхивают и выдерживают в течение 15 мин. Полученный раствор доводят водой *P* до объема 25,0 мл и выдерживают в течение 15 мин. Измеряют опти-

ческую плотность (2.2.25) полученных растворов при 730 нм. Содержание растворимых фосфатов рассчитывают по градуировочному графику, полученному с использованием обработанных растворов сравнения (a), (b) и (c).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,6 %. 8 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 100 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Мышьяк** (2.4.2, метод A). Не более 0,0001 % (1 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на мышьяк.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при прокаливании.** Не менее 10,0 % и не более 20,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре  $(800 \pm 50)^\circ\text{C}$ .

**Нейтрализующая способность.** К 0,50 г испытуемого образца прибавляют 30 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной, предварительно нагретой до температуры  $37^\circ\text{C}$ , и выдерживают при температуре  $37^\circ\text{C}$  в течение 15 мин при постоянном перемешивании. Значение pH (2.2.3) полученного раствора должно быть от 2,0 до 2,5.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Алюминия фосфат гидратированный в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 10,0 мл 0,1 *M* раствора натрия эдетата, 30 мл смеси из равных объемов раствора аммония ацетата *P* и кислоты уксусной разведенной *P*, кипятят в течение 3 мин и охлаждают. К полученному раствору прибавляют 25 мл 96 % спирта *P* и 1 мл свежеприготовленного раствора 0,25 г/л дитизона *P* в 96 % спирте *P*. Избыток натрия эдетата титруют 0,1 *M* раствором цинка сульфата до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 12,20 мг  $\text{AlPO}_4$ .

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

**АЛЮМИНИЯ ХЛОРИД ГЕКСАГИДРАТ***Aluminii chloridum hexahydricum***ALUMINIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE****AlCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O****М.м. 241,4****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Алюминия хлорид гексагидрат содержит не менее 95,0 % и не более 101,0 % AlCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или слегка желтый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Расплавляется на воздухе.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, растворим в глицерине.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** 0,1 мл раствора S2, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой Р до объема 2 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

**В.** 0,3 мл раствора S2 доводят водой Р до объема 2 мл. Полученный раствор дает реакцию на алюминий (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S1.** 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Раствор S2.** 50 мл раствора S1 доводят водой Р до объема 100 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S2 должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S2 должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>7</sub>.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01 % (100 ppm). Раствор S1 должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001 % (10 ppm). Раствор S1 должен выдерживать испытание на железо.

**Щелочи и щелочноземельные металлы.** Не более 0,5 %. К 20 мл раствора S2 прибавляют 100 мл воды Р и нагревают до кипения. К горячему раствору прибавляют 0,2 мл раствора метилового красного Р. К полученному раствору прибавляют раствор аммиака разведенный Р1 до появления желтого окрашивания, доводят водой Р до объема 150 мл, нагревают до кипения и фильтруют. 75 мл полученного фильтрата выпаривают на водяной бане досуха и прокаливают до постоянной массы. Масса полученного остатка не должна превышать 2,5 мг.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002 % (20 ppm). 12 мл раствора S1 должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не менее 42,0 % и не более 48,0 %. Определение проводят из 50,0 мг испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Алюминия хлорид гексагидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

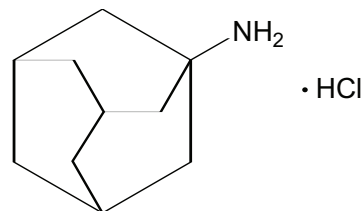
0,500 г испытуемого образца растворяют в 25,0 мл воды Р и проводят комплексометрическое определение алюминия (2.5.11). Титруют 0,1 М раствором цинка сульфата до перехода окраски раствора от серовато-зеленой до розовой.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 24,14 мг AlCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O.

**ХРАНЕНИЕ**

В воздухонепроницаемом контейнере.

**АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИД  
(# МИДАНТАН)***Amantadini hydrochloridum***AMANTADINE HYDROCHLORIDE****C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N · HCl****М.м. 187,7****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Амантадина гидрохлорид содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан-1-амин гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде и в 96 % спирте.

При нагревании сублимируется.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

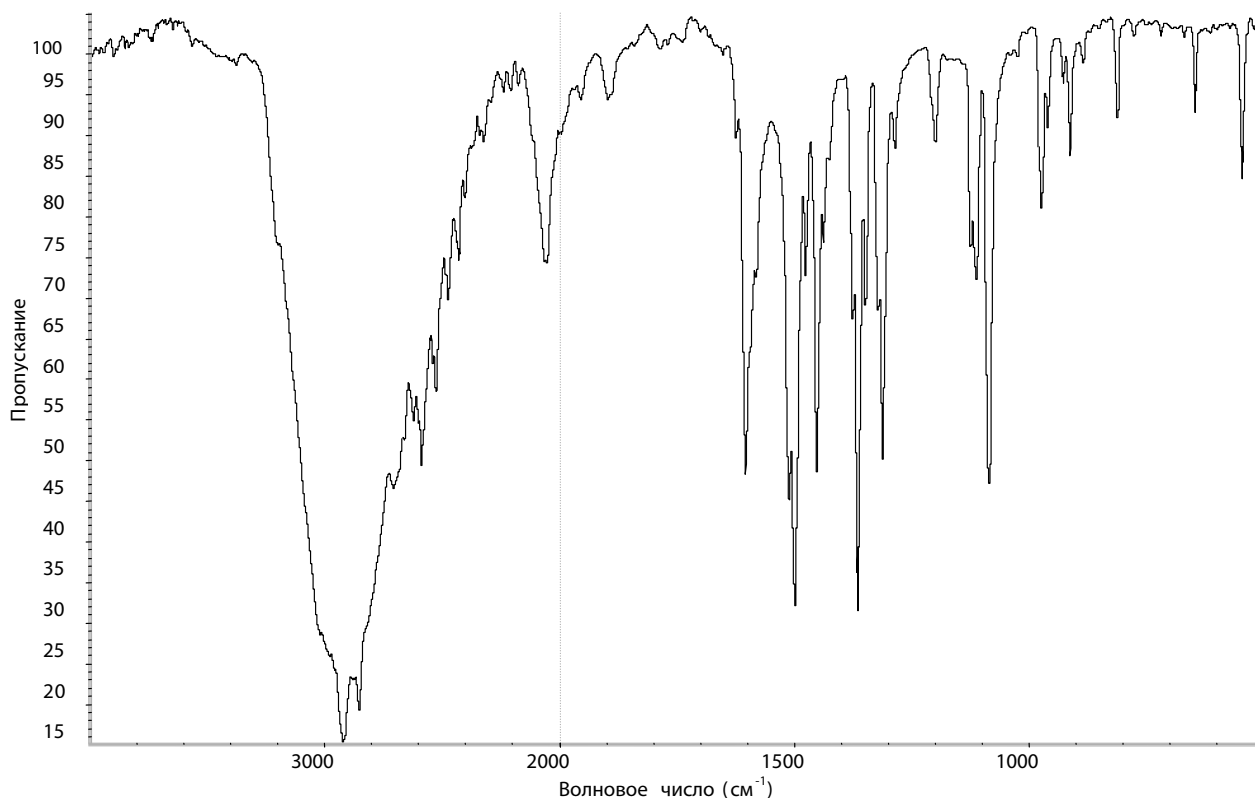


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО амантадина гидрохлорида в дисках с калия бромидом *P*.

**Сравнение:** ФСО амантадина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 1 мл пиридина *P*, перемешивают и прибавляют 0,1 мл уксусного ангидрида *P*. Нагревают до кипения в течение 10 с. Выливают горячий раствор в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, охлаждают до температуры 5°C и фильтруют. Осадок промывают водой *P* и сушат при температуре 60°C в вакууме в течение 1 ч. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 147°C до 151°C.

**С.** 0,2 г испытуемого образца растворяют в 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и прибавляют 1 мл раствора 500 г/л натрия нитрита *P*. Образуется белый осадок.

**Д.** 1 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_7$ .

**Кислотность или щелочность.** 2 мл раствора *S* доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 10 мл, прибавляют

0,1 мл раствора метилового красного *P* и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

**Сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

**Испытуемый раствор.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды *P*, прибавляют 2 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида *P*, 2 мл хлороформа *P* и встряхивают в течение 10 мин. Хлороформный слой отделяют, сушат с помощью безводного натрия сульфата *P* и фильтруют.

Условия хроматографирования:

– колонка стеклянная длиной 1,8 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная неподвижной фазой, приготовленной следующим образом: смешивают 19,5 г диатомита силанизированного для газовой хроматографии *P* и 60 мл раствора 3,3 г/л калия гидроксида *P* в метаноле *P* и выпаривают растворитель при пониженном давлении при медленном перемешивании (носитель); растворяют 0,4 г углеводов с низким давлением паров (тип L) *P* в 60 мл толуола *P* (процесс растворения занимает до 5 ч), полученный раствор прибавляют к носителю и выпаривают растворитель при пониженном давлении при медленном перемешивании;

– газ-носитель: азот для хроматографии *P*;  
– скорость газа-носителя: 30 мл/мин;  
– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—16,7	100 → 200
Блок ввода проб		220
Детектор		300

— *детектор*: пламенно-ионизационный;  
— *объем вводимой пробы*: 1 мкл или другой подходящий объем;

— *время хроматографирования*: 2,5-кратное время удерживания амантадина.

*Предельное содержание примесей*:

— *любая примесь*: не более 0,3 %;

— *сумма примесей*: не более 1 %.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики, соответствующие растворителю.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002 % (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (2 ppm Pb) P.

**Вода** (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 2,000 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Амантадина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

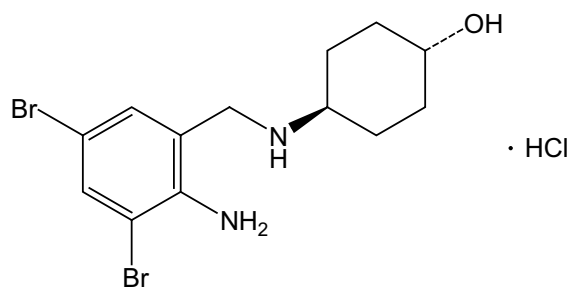
0,150 г растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М хлористоводородной кислоты и 50 мл 96 % спирта P и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

0,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,77 мг  $C_{10}H_{17}N \cdot HCl$ .

## АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИД

*Ambroxoli hydrochloridum*

**AMBROXOL HYDROCHLORIDE**



$C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$

М.м. 414,6

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Амброксола гидрохлорид содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % *транс*-4-[(амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтоватый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в метаноле, практически нерастворим в метилхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация*: B, D.

*Вторая идентификация*: A, C, D.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор*. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,05 М растворе кислоты серной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 0,05 М раствором кислоты серной до объема 10,0 мл.

*Диапазон длин волн*: от 200 нм до 350 нм.

*Максимумы поглощения*: при 245 нм и при 310 нм.

*Отношение оптических плотностей*:  $A_{245}/A_{310}$  — от 3,2 до 3,4.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение*: ФСО амброксола гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор*. 50 мг испытуемого образца растворяют в метаноле P и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения*. 50 мг ФСО амброксола гидрохлорида растворяют в метаноле P и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Пластика*: ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  P.

*Подвижная фаза*: раствор аммиака концентрированный P — 1-пропанол P — этилацетат P — гексан P (1:10:20:70, об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы*: 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы*: не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание*: на воздухе.

*Проявление*: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты*: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** 25 мг испытуемого образца растворяют в 2,5 мл воды P, смешивают с 1,0 мл раст-

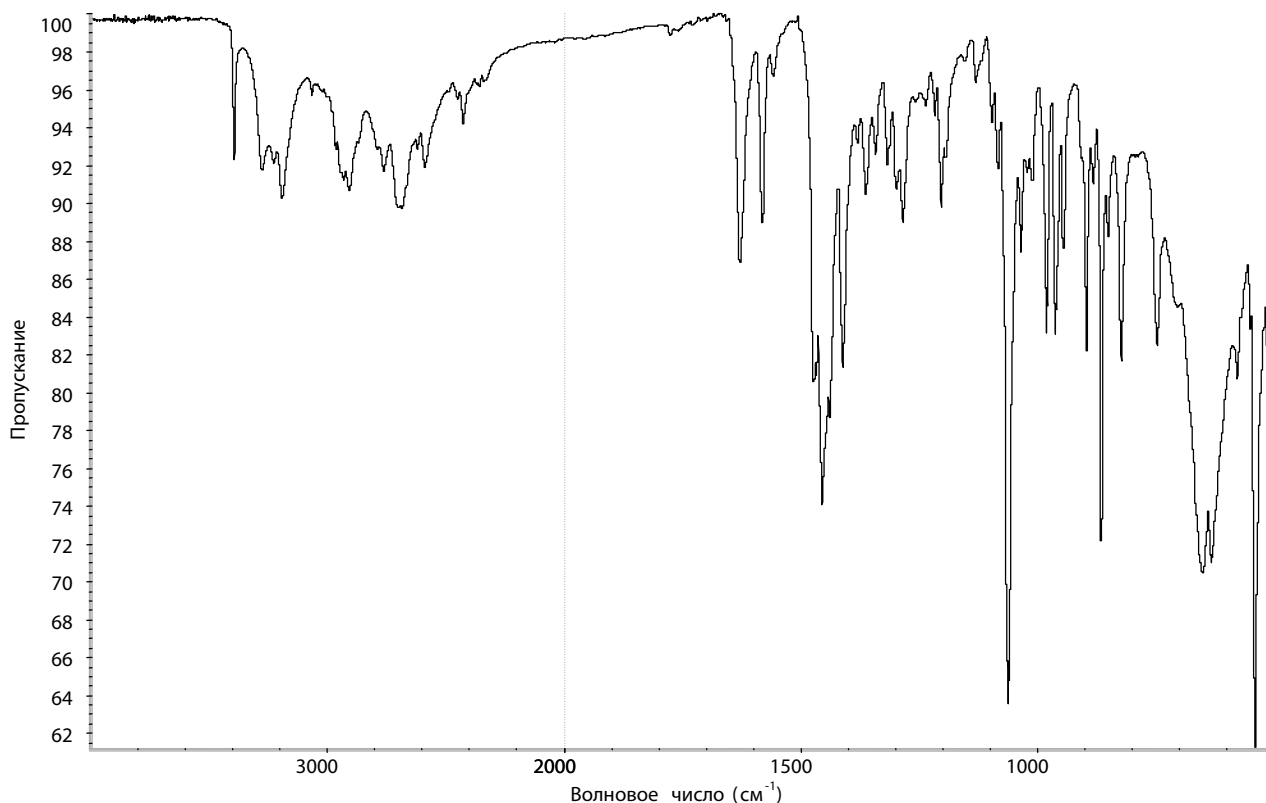


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО амброксола гидрохлорида.

вора аммиака разведенного Р1, выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат подкисляют кислотой азотной разведенной Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,75 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 15 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,0. 0,2 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мл испытуемого раствора доводят водой Р до объема 250,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 5 мг испытуемого образца растворяют в 0,2 мл метанола Р, прибавляют 0,04 мл смеси раствор формальдегида Р — вода Р (1:99, об/об), нагревают при температуре 60°C в течение 5 мин и вы-

паривают досуха в токе азота. Остаток растворяют в 5 мл воды Р и доводят подвижной фазой до объема 20 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь из равных объемов ацетонитрила Р и раствора, приготовленного следующим образом: 1,32 г аммония фосфата Р растворяют в 900 мл воды Р, доводят до pH 7,0 кислотой фосфорной Р и разводят водой Р до объема 1000 мл;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 248 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания амброксола.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 4,0 между пиком примеси В и пиком амброксола.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основ-

ного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,01 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Амброксола гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 2 и № 8 проводят из разведения 1:50. Посев на питательную среду № 11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к амброксола гидрохлориду штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

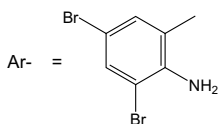
0,300 г испытуемого образца растворяют в 70 мл 96% спирта Р, прибавляют 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41,46 мг  $C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$ .

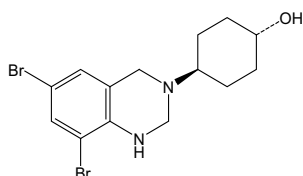
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

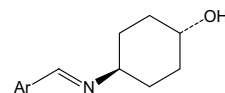
#### ПРИМЕСИ



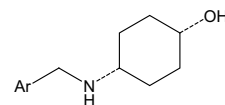
**А.** Ar-CH<sub>2</sub>OH: (2-Амино-3,5-дибромфенил)-метанол.



**В.** *транс*-4-(6,8-Дибром-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)циклогексанол.



**С.** *транс*-4-[(*Е*)-2-Амино-3,5-дибромбензиден]амино]циклогексанол.



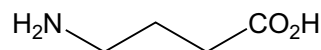
**Д.** *цис*-4-[(Амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанол.

**Е.** Ar-CH=O: 2-Амино-3,5-дибромбензальдегид.

## # АМИНАЛОН (# ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА)

*Aminalonus (Acidum aminobutyricum)*

### AMINO BUTYRIC ACID



$C_4H_9NO_2$

М.м. 103,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аминалон содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 4-аминомасляной кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белые или почти белые кристаллы либо кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте, практически нерастворим в хлороформе.

Температура плавления: от 198°C до 204°C с разложением.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют несколько капель раствора 3 г/л *нингидрина* Р и нагревают до кипения. Появляется фиолетово-синее окрашивание.

**В.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р и нейтрализуют 0,1 М раствором натрия гидроксида по раствору фенолфталеина Р до розового окрашивания. К полученному раствору прибавляют 5 мл раствора формальдегида Р, нейтрализованного 0,1 М раствором натрия гидроксида по раствору фенолфталеина Р до розового окрашивания. Раствор обесцвечивается.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 6,5 до 7,5. Измеряют pH раствора S.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,004 % (40 ppm). 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 12,5 мл полученного раствора доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,005 % (50 ppm). 20,0 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Кальций** (2.4.3). 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл воды P и 1 мл раствора аммония оксалата P. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора, состоящего из 5 мл раствора S и 6 мл воды P.

**Мышьяк** (2.4.2, метод A). Не более 0,0001 % (1 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на мышьяк.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод C). Не более 0,001 % (10 ppm). Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) P.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,07 %. Испытание проводят из 1,5 г испытуемого образца.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100°C до 105°C.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Аминалон в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

70,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты уксусной ледяной P, прибавляют 1 каплю раствора кристаллического фиолетового P и титруют 0,1 M раствором кислоты хлорной до изменения окраски раствора на зеленую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 M раствора кислоты хлорной соответствует 10,31 мг  $C_6H_{13}NO_2$ .

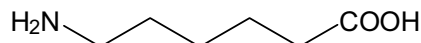
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света и влаги месте.

## АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА

*Acidum aminocaproicum*

### AMINOCAPROIC ACID



$C_6H_{13}NO_2$

М.м. 131,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аминокапроновая кислота содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % 6-аминогексановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Легкорастворима в воде, малорастворима в 96 % спирте.

Температура плавления: около 205°C с разложением.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A.

Вторая идентификация: B, C, D.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО аминакапроновой кислоты # или спектр, представленный на рисунке 1.

**B.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**C.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 4 мл смеси из равных объемов кислоты хлористоводородной разведенной P и воды P и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток высушивают в эксикаторе. Сухой остаток растворяют в около 2 мл кипящего этанола P, охлаждают и выдерживают при температуре от 4°C до 8°C в течение 3 ч. Раствор фильтруют при пониженном давлении. Температура плавления (2.2.14) осадка, промытого примерно 10 мл ацетона P и высушенного при температуре 60°C в течение 30 мин: от 131°C до 133°C.

**D.** 5 мг испытуемого образца растворяют в 0,5 мл воды дистиллированной P, прибавляют 3 мл диметилформамида P и 2 мл раствора аскорбиновой кислоты P и нагревают на водяной бане. Появляется оранжевое окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.



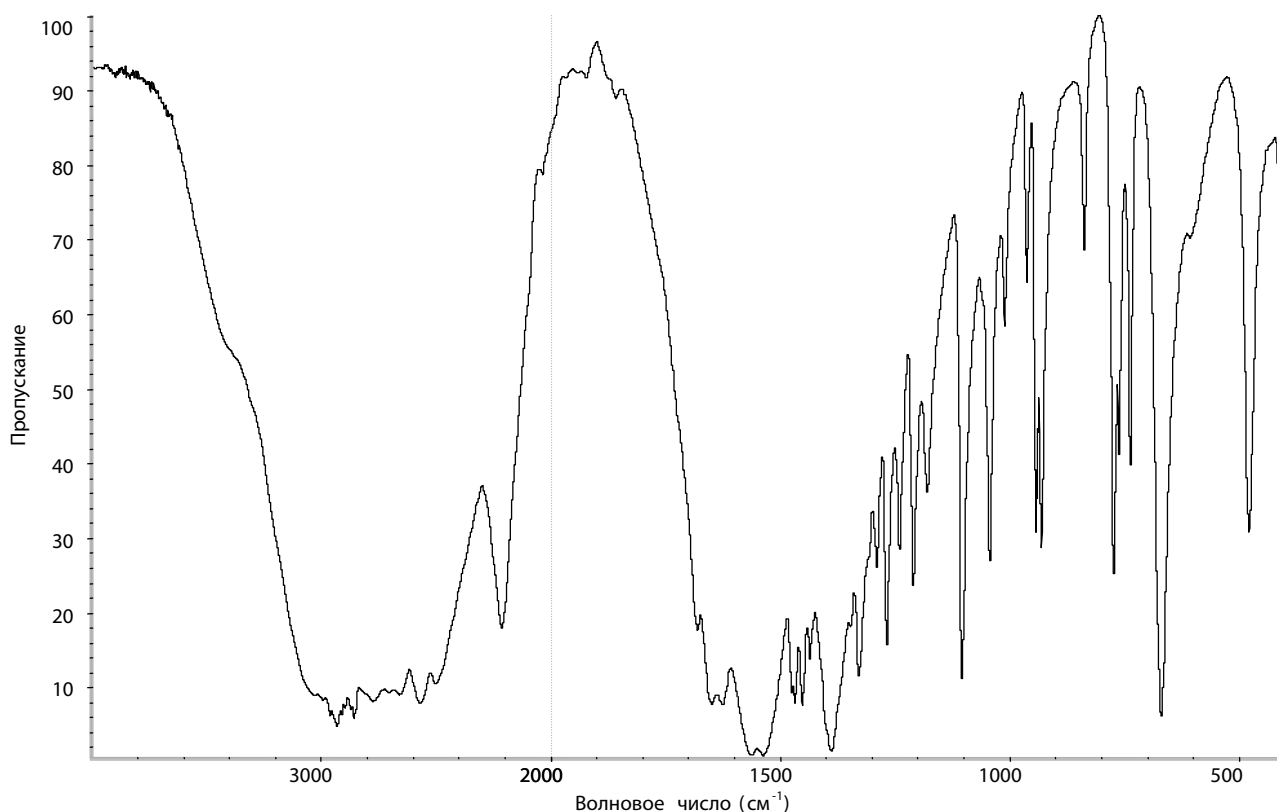


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО аминокaproновой кислоты в дисках с калийным бромидом Р.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным в течение 24 ч.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 7,5 до 8,0. Измеряют pH раствора S.

**Оптическая плотность** (2.2.25).

А. Не более 0,1 при 287 нм и не более 0,03 при 450 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

В. Не более 0,15 при 287 нм и не более 0,03 при 450 нм. 2,0 г испытуемого образца помещают ровным слоем в плоскодонную чашку диаметром 9 см, накрывают и выдерживают при температуре от 98°C до 102°C в течение 72 ч. Остаток растворяют в воде Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.**

Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (а) доводят водой Р до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО аминокaproновой кислоты растворяют в воде Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10 мг ФСО аминокaproновой кислоты и 10 мг ФСО лейцина растворяют в воде Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная Р — вода Р — бутанол Р (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** в потоке теплого воздуха.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

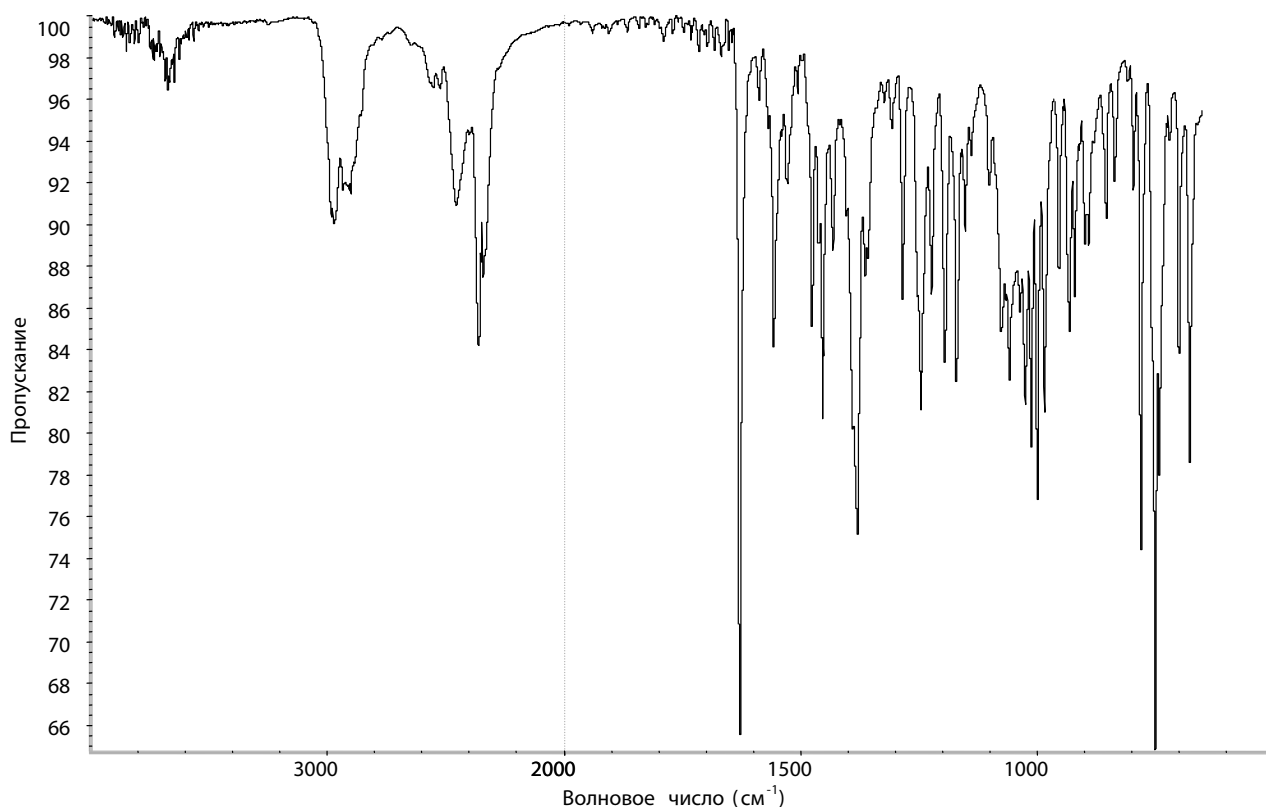


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО амиодарона гидрохлорида.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Аминокапроновая кислота в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

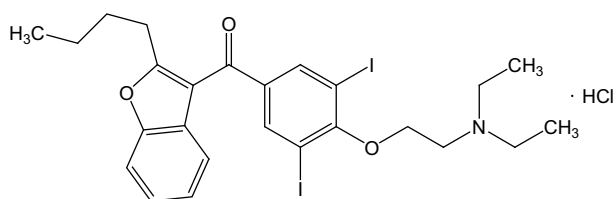
0,100 г испытуемого образца растворяют в 20 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной до перехода окраски от синевато-фиолетовой до синевато-зеленой, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 13,12 мг  $C_{25}H_{29}I_2NO_3$ .

### АМИОДАРОНА ГИДРОХЛОРИД

*Amiodaroni hydrochloridum*

**AMIODARONE HYDROCHLORIDE**



$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$

М.м. 682

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Амиодарона гидрохлорид содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % (2-бутилбензофуран-3-ил)[4-[2-(диэтиламино)этокси]-3,5-дийодфенил]метанона гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, растворим в метаноле, умеренно растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО амиодарона гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность (2.2.1).** Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность (2.2.2, метод II).** Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $GY(3Ж)_5$  или  $BY(КЖ)_5$ .

**pH (2.2.3).** От 3,2 до 3,8. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* при нагревании до температу-

ры 80°C. Охлаждают и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Примесь Н.** Не более 0,02 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27). Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от яркого света.

**Испытуемый раствор.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг (2-хлорэтил)диэтиламина гидрохлорида *P* (примесь Н) растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом *P* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** К 2,0 мл испытуемого раствора прибавляют 2,0 мл раствора сравнения (а).

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

**Подвижная фаза:** кислота муравьиная безводная *P* — метанол *P* — метиленхлорид *P* (5:10:85, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 50 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а); 100 мкл раствора сравнения (б).

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** в потоке холодного воздуха.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором калия йодовисмутата *P1* и затем раствором водорода пероксида разведенным *P*. Немедленно просматривают при дневном свете.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

— на хроматограмме обнаруживается четко видимое пятно примеси Н.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора пятно с  $R_f$ , соответствующим примеси Н на хроматограмме раствора сравнения (б), должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Буферный раствор рН 4,9.** К 800 мл воды *P* прибавляют 3,0 мл кислоты уксусной ледяной *P*, доводят до рН 4,9 раствором аммиака разведенным *P1* и разводят водой *P* до объема 1000 мл.

**Испытуемый раствор.** 0,125 г испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и воды *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 5 мг ФСО амиодарона примеси D, 5 мг ФСО амиодарона примеси E и 5,0 мг ФСО амиодарона гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью из равных объемов ацетонитрила *P* и воды *P* до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— температура: 30°C;

— подвижная фаза: буферный раствор рН 4,9 — метанол *P* — ацетонитрил *P* (30:30:40, об/об/об);

— скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 240 нм;

— объем вводимой пробы: 10 мкл;

— время хроматографирования: 2-кратное время удерживания амиодарона.

**Относительное удерживание** (по отношению к амиодарону; время удерживания — около 24 мин): примесь А — около 0,26; примесь D — около 0,29; примесь E — около 0,37; примесь В — около 0,49; примесь С — около 0,55; примесь G — около 0,62; примесь F — около 0,69.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

— разрешение: не менее 3,5 между пиками примеси D и примеси E.

**Предельное содержание примесей:**

— примеси А, В, С, D, E, F, G (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D, E, F и G, не должны превышать площадь пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения;

— неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E, F и G, не должна превышать 0,5 площади пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения;

— сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения (0,05%).

**Йодиды.** Не более 0,015% (150 ppm). Испытуемый раствор и раствор сравнения готовят одновременно.

**Раствор А.** К 40 мл воды *P* с температурой 80°C прибавляют 1,50 г испытуемого образца и встряхивают до полного растворения. Охлаждают и доводят водой *P* до объема 50,0 мл.

**Испытуемый раствор.** К 15,0 мл раствора А прибавляют 1,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, 1,0 мл 0,05 М раствора калия йодата и доводят водой *P* до объема 20,0 мл. Раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 4 ч.

**Раствор сравнения.** К 15,0 мл раствора А прибавляют 1,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, 1,0 мл раствора 88,2 мг/л калия йодида *P*, 1,0 мл 0,05 М раствора калия

йодата и доводят водой *P* до объема 20,0 мл. Раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 4 ч.

**Компенсационный раствор.** К 15,0 мл раствора *A* прибавляют 1,0 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой *P* до объема 20,0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения при 420 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать половину оптической плотности раствора сравнения.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *C*). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 50 °C и давлении, не превышающем 0,3 кПа, в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Амидарона гидрохлорид в условиях испытания обладает слабым антимикробным действием в отношении *Bacillus cereus*. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:20.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,600 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной и 75 мл 96 % спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

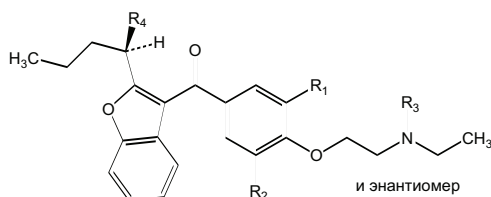
1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 68,18 мг  $C_{25}H_{29}N_2O_3 \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °C.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, *G*, *H*.

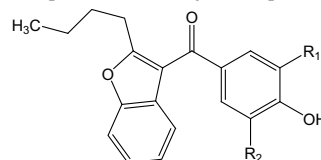


**A.**  $R_1 = R_2 = R_4 = H$ ,  $R_3 = C_2H_5$ : (2-Бутилбензофуран-3-ил)[4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил]метанон.

**B.**  $R_1 = R_2 = I$ ,  $R_3 = R_4 = H$ : (2-Бутилбензофуран-3-ил)[4-[2-(диэтиламино)этокси]-3,5-дйодфенил]метанон.

**C.**  $R_1 = I$ ,  $R_2 = R_4 = H$ ,  $R_3 = C_2H_5$ : (2-Бутилбензофуран-3-ил)[4-[2-(диэтиламино)этокси]-3-йодфенил]метанон.

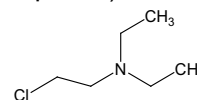
**G.**  $R_1 = R_2 = I$ ,  $R_3 = C_2H_5$ ,  $R_4 = OCH_3$ : [2-[(1*RS*)-1-Метоксибутил]бензофуран-3-ил][4-[2-(диэтиламино)этокси]-3,5-дйодфенил]метанон.



**D.**  $R_1 = R_2 = I$ : (2-Бутилбензофуран-3-ил)-(4-гидрокси-3,5-дйодфенил)метанон.

**E.**  $R_1 = R_2 = H$ : (2-Бутилбензофуран-3-ил)-(4-гидроксифенил)метанон.

**F.**  $R_1 = I$ ,  $R_2 = H$ : (2-Бутилбензофуран-3-ил)-(4-гидрокси-3-йодфенил)метанон.

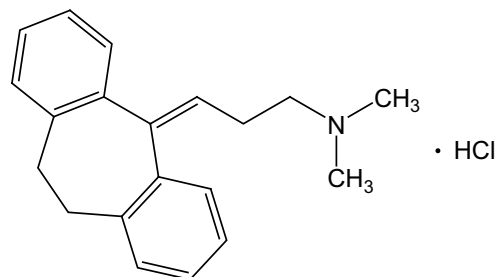


**H.** 2-Хлор-*N,N*-диэтилэтанамин (2-хлортриэтиламин, (2-хлорэтил)диэтиламин).

## АМИТРИПТИЛИНА ГИДРОХЛОРИД

*Amitriptylini hydrochloridum*

**AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE**



$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$

**М.м. 313,9**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Амитриптилина гидрохлорид содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 3-(10,11-дигидро-5*H*-дibenzo[*a,d*][7]аннулен-5-илиден)-*N,N*-диметилпропан-1-амин гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, в 96 % спирте и в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

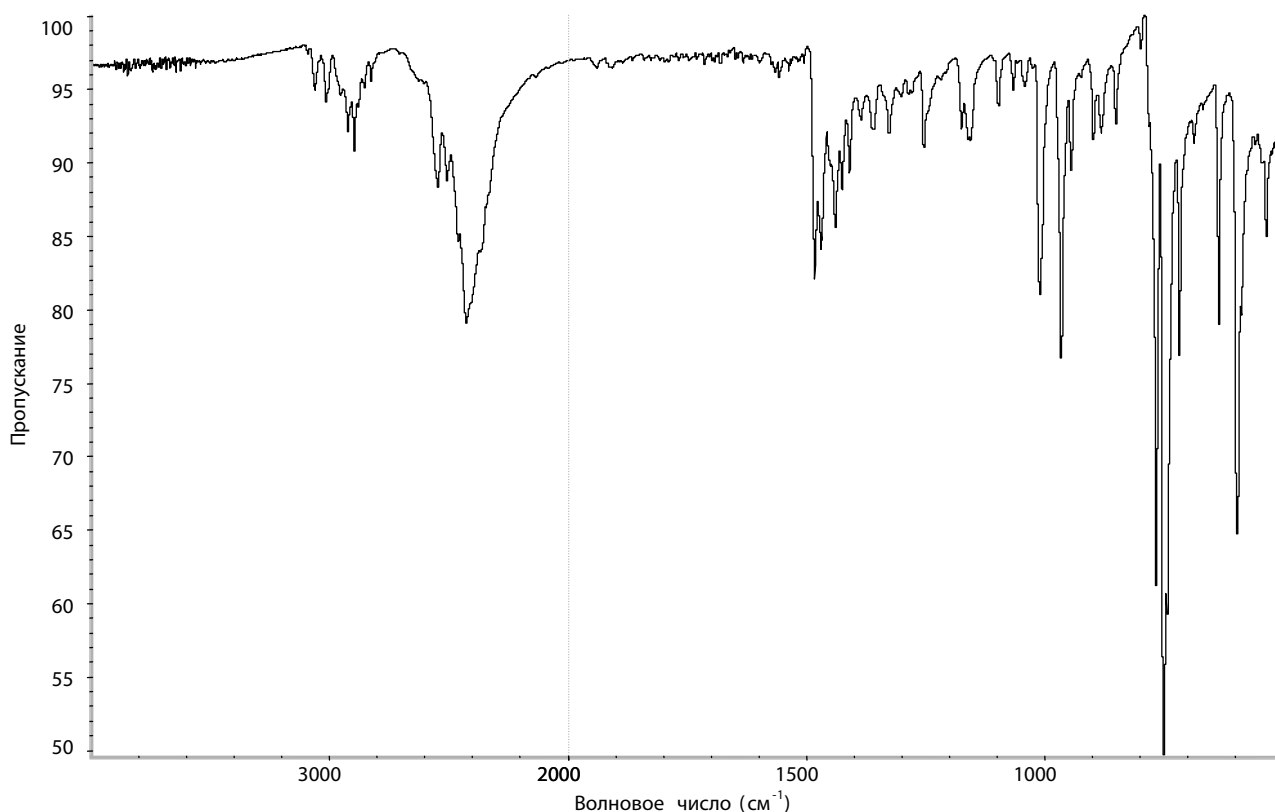


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО амитриптилина гидрохлорида.

**Сравнение:** ФСО амитриптилина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** 20 мг испытуемого образца дают реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>7</sub>.

**Кислотность или щелочность.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного *P* и 0,2 мл 0,01 *M* раствора натрия гидроксида. Появляется желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мг ФСО дибензосуберона (примесь А) и 5,0 мг ФСО циклобензаприна гидрохлорида (примесь В) растворяют в 5,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная полимером органосиликатным аморфным, с введенными полярными группами, октадецилсилильным эндкепированным *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза: смешивают 35 объемов ацетонитрила *P* и 65 объемов раствора 5,23 г/л дикалия гидрофосфата *P*, предварительно доведенного до pH 7,0 кислотой фосфорной *P*;

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания амитриптилина.

**Относительное удерживание** (по отношению к амитриптилину; время удерживания — около 14 мин): примесь В — около 0,9; примесь А — около 2,2.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси В и амитриптилина.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь В (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превы-

шать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примесь А* (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 0,5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать площадь пика амитриптилина на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь пика амитриптилина на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади амитриптилина на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод F). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 2 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Аминотриптилина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

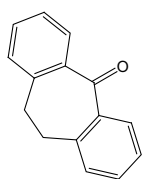
0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл 96 % спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 31,39 мг  $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ .

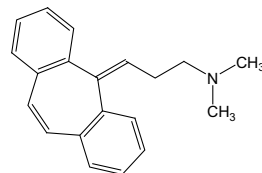
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

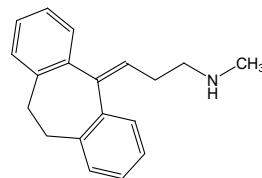
#### ПРИМЕСИ



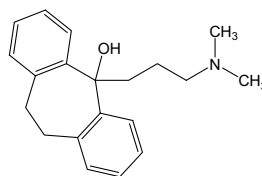
А. 10,11-Дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-он (дибензосуверон).



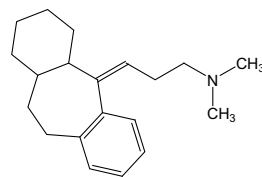
В. 3-(5H-Дибензо[a,d][7]аннулен-5-илиден)-N,N-диметилпропан-1-амин (циклобензоприн).



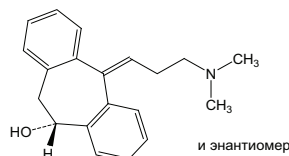
С. 3-(10,11-Дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-илиден)-N-метилпропан-1-амин.



Д. 5-[3-(Диметиламино)пропил]-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-ол.



Е. 3-(1,2,3,4,4a,10,11,11a-Октагидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-илиден)-N,N-диметилпропан-1-амин.

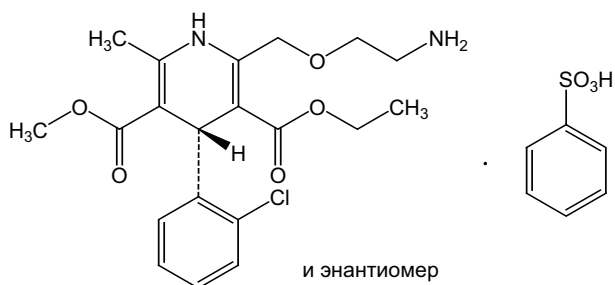


Ф. (10R)-5-[3-(Диметиламино)пропилиден]-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-10-ол.

## АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТ

*Amlodipini besilas*

**AMLODIPINE BESILATE**



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5O_3S$

М.м. 567,1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Амлодипина бесилат содержит не менее 97,0% и не более 102,0% 3-этил-5-метил-(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокс)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата бензолсульфоната в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Малорастворим в воде, легкорастворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле, мало-растворим в 2-пропаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО амлодипина бесилата # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От  $-0,10^\circ$  до  $+0,10^\circ$ . 0,250 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). *Испытание проводят с защитой от света.*

*Испытуемый раствор (а).* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (б).* 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом *P* до

объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5 мг ФСО амлодипина примеси *B* и 5 мг ФСО амлодипина примеси *G* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 5 мг ФСО амлодипина для идентификации пиков (содержит примеси *D*, *E*, *F*) растворяют в 10 мл метанола *P*.

*Раствор сравнения (д).* 5,0 мг ФСО амлодипина примеси *A* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (е).* 50,0 мг ФСО амлодипина бесилата растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура:  $30^\circ\text{C}$ ;

– подвижная фаза: раствор 2,3 г/л аммония ацетата *P* — метанол *P* (30:70, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 237 нм;

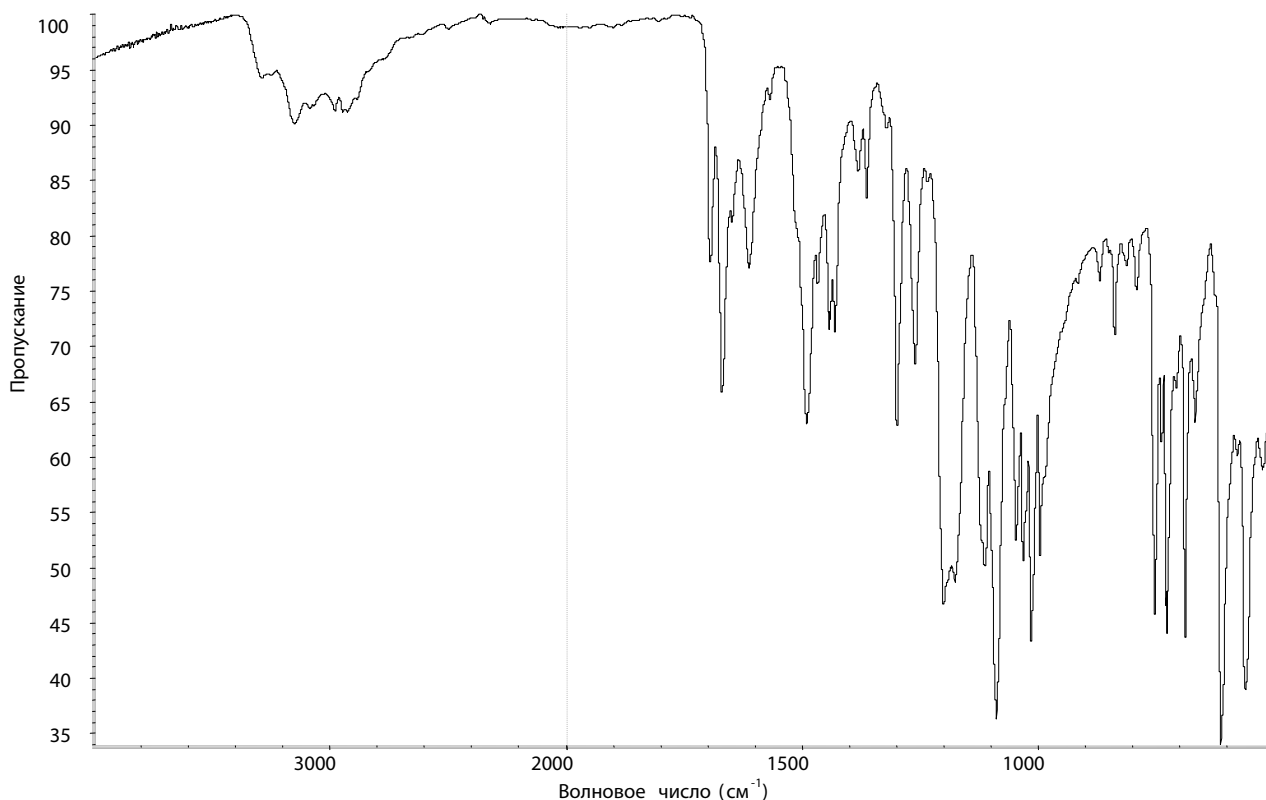


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания амлодипина бесилата.



– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (b), (с) и (d);

– *время хроматографирования*: 2-кратное время удерживания амлодипина.

*Идентификация пиков примесей*: идентифицируют пики примесей D, E и F, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО амлодипина для идентификации пиков*; идентифицируют пик примеси A, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

*Относительное удерживание* (по отношению к амлодипину; время удерживания — около 20 мин): примесь G — около 0,15; примесь B — около 0,2; примесь A — около 0,3; примесь D — около 0,5; примесь F — около 0,8; примесь E — около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (b):

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками примеси B и примеси G.

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D — 1,7; для примеси F — 0,7):

– *примесь D* (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примесь A* (не более 0,15%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси A, не должна превышать 1,5-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– *примеси E, F* (не более 0,15%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям E и F, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей A, D, E и F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,8%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 8-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%) и пик бензолсульфоната (относительное удерживание — около 0,14).

**Вода** (2.5.12). Не более 0,5%. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,2%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Амлодипина бесилат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 2, № 8 и № 11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к амлодипину бесилату штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

*Объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (е).

Содержание  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$  рассчитывают в процентах с учетом содержания амлодипина бесилата в *ФСО амлодипина бесилата*.

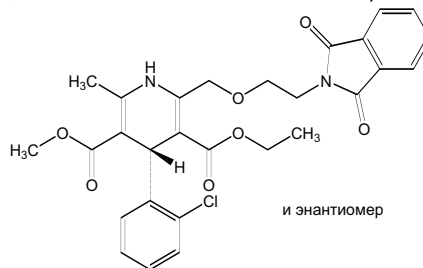
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

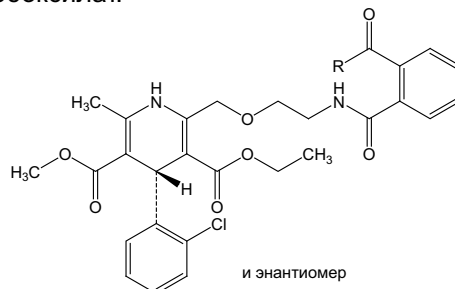
## ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси*: A, D, E, F.

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанции для фармацевтического использования*): B, G, H.



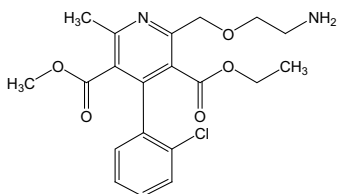
A. 3-Этил-5-метил-(4RS)-4-(2-хлорфенил)-2-[[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-этокси]метил]-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.



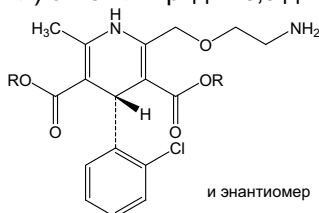


B. R = NHCH<sub>3</sub>: 3-Этил-5-метил-(4*RS*)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-[[2-[[2-(метилкарбомил)-бензоил]амино]этокси]метил]-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

H. R = OH: 2-[[2-[[2-(4*RS*)-4-(2-Хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил]метокси]этил]карбамоил]бензойная кислота.

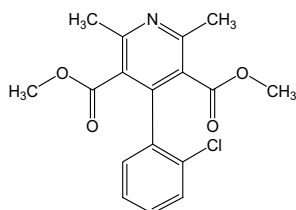


D. 3-Этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метилпиридин-3,5-дикарбоксилат.



E. R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: Диэтил-(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

F. R = CH<sub>3</sub>: Диметил-(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

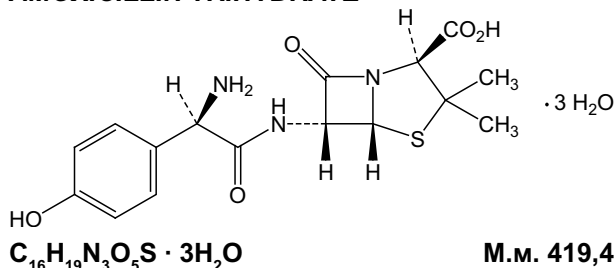


G. Диметил-4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

## АМОКСИЦИЛЛИН ТРИГИДРАТ

*Amoxicillinum trihydricum*

**AMOXICILLIN TRIHYDRATE**



### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Амоксициллин тригидрат содержит не менее 95,0% и не более 102,0% (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[2-(2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]-гептан-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте, практически нерастворим в жирных маслах, растворяется в разведенных кислотах и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амоксициллина тригидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (б). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата и 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного Р.

Подвижная фаза: ацетон Р — раствор 154 г/л аммония ацетата Р, доведенный до pH 5,0 кислотой уксусной ледяной Р, (10:90, об/об).

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку выдерживают в парах йода до проявления пятен и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм. Увлажняют 0,05 мл воды Р, прибавляют 2 мл раствора формальдегида в серной кислоте Р и встряхивают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдерживают в водяной бане в течение 1 мин. Появляется темно-желтое окрашивание.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,100 г испытуемого образца с помощью ультразвука или осторожно нагревая

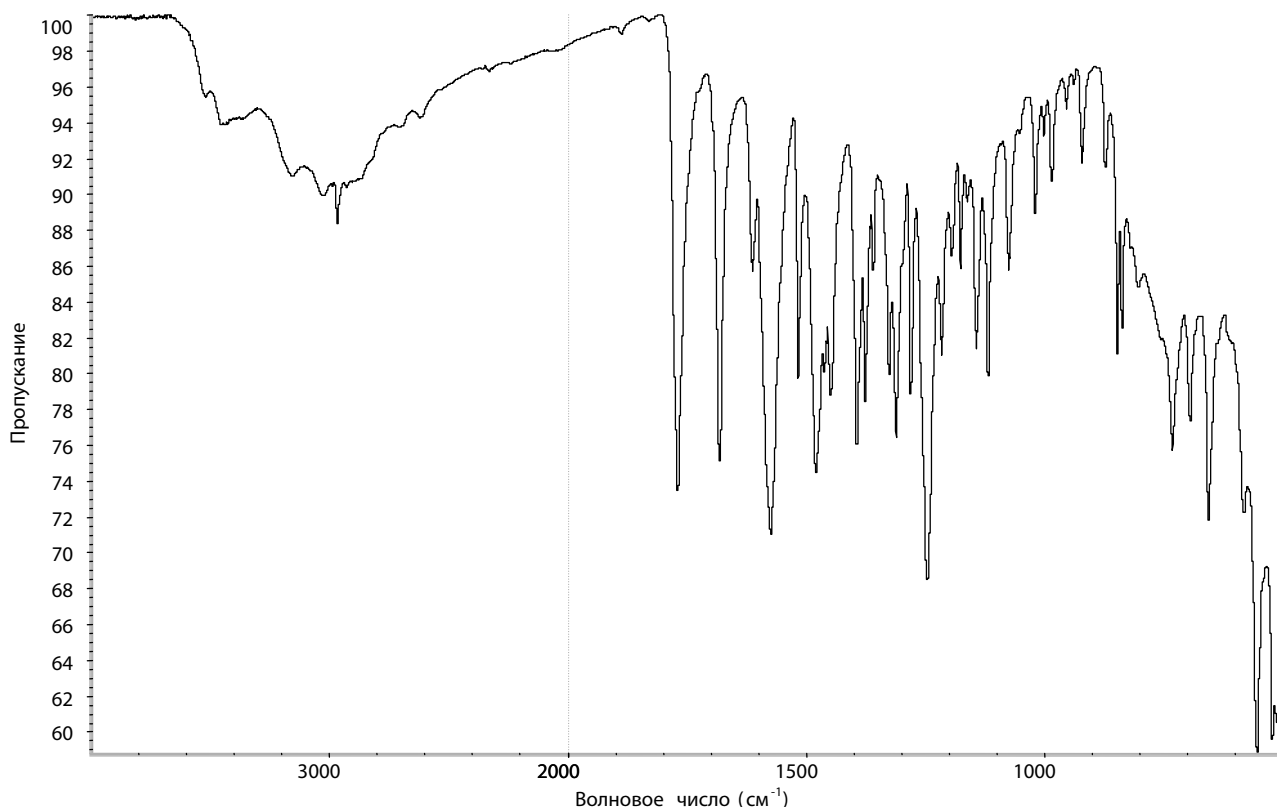


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО амоксициллина тригидрата.

растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 0,5 *M* раствора кислоты хлористоводородной (раствор А). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора аммиака разведенного *P2* (раствор В). Сразу после приготовления растворы А и В по степени мутности не должны превышать эталон II.

**pH** (2.2.3). От 3,5 до 5,5. Измеряют pH раствора *S*.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +290 до +315 в пересчете на безводное вещество. Определение проводят с использованием раствора *S*.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Буферный раствор pH 5,0.** К 250 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *P* прибавляют раствор натрия гидроксида разведенный *P* до pH 5,0 и доводят водой *P* до объема 1000,0 мл.

**Испытуемый раствор (а).** 30,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** Раствор готовят непосредственно перед использованием. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 30,0 мг ФСО амоксициллина тригидрата растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 4,0 мг ФСО цефадроксила растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 5,0 полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (а) и доводят подвижной фазой А до объема 100 мл.

**Раствор сравнения (с).** 2,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил *P* — буферный раствор pH 5,0 (1:99, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил *P* — буферный раствор pH 5,0 (20:80, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 — $t_R$	92	8
$t_R$ — ( $t_R + 25$ )	92 → 0	8 → 100
( $t_R + 25$ ) — ( $t_R + 40$ )	0	100
( $t_R + 40$ ) — ( $t_R + 55$ )	92	8

$t_R$  — время удерживания амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных

фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

— *скорость подвижной фазы*: 1,0 мл/мин;

— *спектрофотометрический детектор*, длина волны 254 нм.

— *объем вводимой пробы*: по 50 мкл растворов сравнения (b) и (c) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; 50 мкл испытуемого раствора (b) хроматографируют согласно программе градиента; 50 мкл подвижной фазы А хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (b):

— *разрешение*: не менее 2,0 между пиками амоксициллина и цефадоксила; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В.

*Предельное содержание примесей*:

— *любая примесь* (не более 1%): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

**N,N-Диметиланилин** (2.4.26, метод А или В). Не более 0,002 % (20 ppm).

**Вода** (2.5.12). Не менее 11,5% и не более 14,5%. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 1,0%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Амоксициллин тригидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием, для устранения которого используют инактиватор — пенициллиназу, которую вносят в фосфатный буферный раствор, среды № 8 и № 11 из расчета 1000 ЕД/мл.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

*Условия хроматографирования*:

— *подвижная фаза*: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;

— *объем вводимой пробы*: по 50 мкл испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (a):

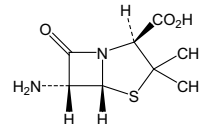
— *относительное стандартное отклонение*: не более 1,0% для площадей пиков при шести повторных вводах пробы.

Содержание  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  рассчитывают в процентах с учетом содержания амоксициллина в ФСО амоксициллина тригидрата.

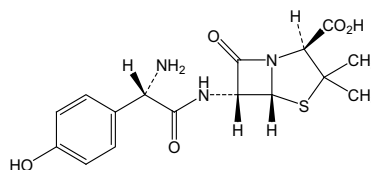
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

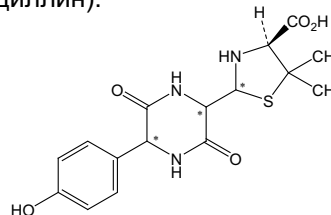
#### ПРИМЕСИ



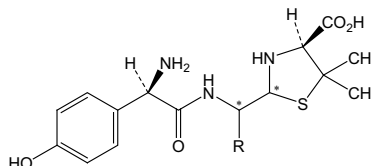
А. (2S,5R,6R)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



В. (2S,5R,6R)-6-[[[(2S)-2-Амино-2-(4-гидрокси-фенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-амоксициллин).

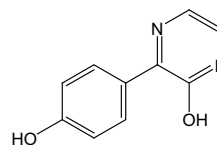


С. (4S)-2-[5-(4-Гидроксифенил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (дикетопиперазины амоксициллина).

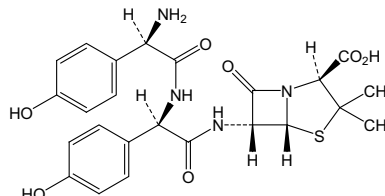


Д. R = CO<sub>2</sub>H: (4S)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллановые кислоты амоксициллина).

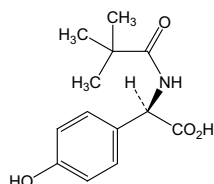
Е. R=H: (2RS,4S)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-(4-гидрокси-фенил)ацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пениллановые кислоты амоксициллина).



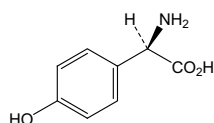
Ф. 3-(4-Гидроксифенил)пирразин-2-ол.



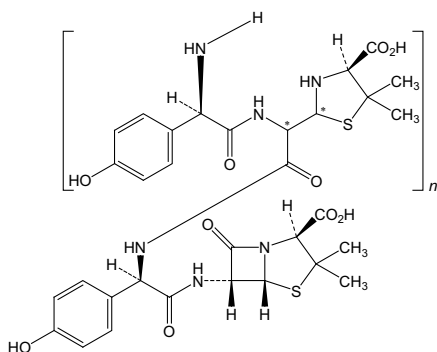
Г. (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-(4-гидроксифенил)глициламоксициллин).



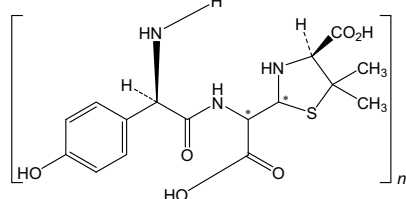
Н. (2R)-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота.



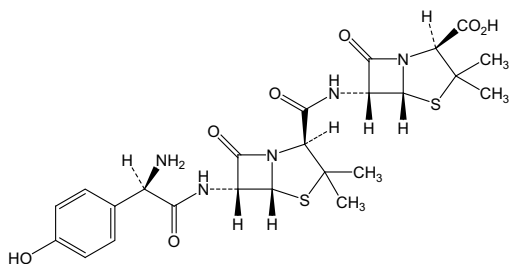
И. (2R)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота.



Ж. Со-олигомеры амоксициллина и пенициллановых кислот амоксициллина.



К. Олигомеры пенициллановых кислот амоксициллина.

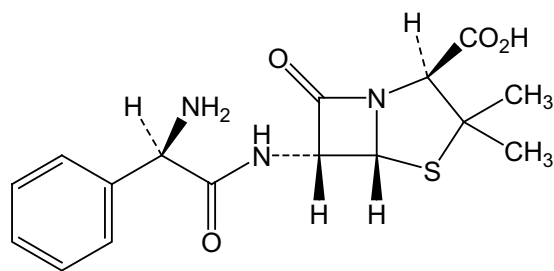


Л. (2R,5R,6R)-6-[[[2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбонил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоновая кислота (6-АПК амоксициллина амид).

## АМПИЦИЛЛИН

*Ampicillinum anhydricum*

**AMPICILLIN ANHYDROUS**



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$

М.м. 349,4

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ампициллин содержит не менее 96,0% и не более 102,0% (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне, в 96% спирте и в жирных маслах. Растворяется в разведенных растворах кислот и гидроксидов щелочных металлов.

Обладает полиморфизмом (5.9).

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках с калия бромидом Р.

Сравнение: ФСО ампициллина безводного.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО ампициллина безводного растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (б). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата и 25 мг ФСО ампициллина безводного растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля силицированного Р.

Подвижная фаза: смесь из 10 объемов ацетона Р и 90 объемов раствора 154 г/л аммония ацетата Р, доведенного до pH 5,0 кислотой уксусной ледяной Р.

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

**Проявление:** пластинку обрабатывают парами йода до проявления пятен. Просматривают при дневном свете.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм, увлажняют 0,05 мл воды *P*, прибавляют 2 мл раствора формальдегида в серной кислоте *P* и встряхивают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдерживают в водяной бане в течение 1 мин. Появляется темно-желтое окрашивание.

**D.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность (2.2.1).** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 *M* раствора кислоты хлористоводородной (раствор А). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора аммиака разведенного *P*2 (раствор В). Сразу после приготовления растворов А и В по степени мутности не должны превышать эталон II.

**pH (2.2.3).** От 3,5 до 5,5. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 40 мл этим же растворителем.

**Удельное оптическое вращение (2.2.7).** От +280 до +305 в пересчете на безводное вещество. 62,5 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор (a).** 27,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** Раствор готовят непосредственно перед использованием. 27,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 27,0 мг ФСО ампициллина безводного растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 2,0 мг ФСО цефрадина растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (a).

**Раствор сравнения (c).** 1,0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: к 0,5 мл кислоты уксусной разведенной *P* прибавляют 50 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *P*, 50 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: к 0,5 мл кислоты уксусной разведенной *P* прибавляют 50 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *P*, 400 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 1000 мл;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 — $t_R$	85	15
$t_R$ — ( $t_R + 30$ )	85 → 0	15 → 100
( $t_R + 30$ ) — ( $t_R + 45$ )	0	100
( $t_R + 45$ ) — ( $t_R + 60$ )	85	15

$t_R$  — время удерживания ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (c).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 50 мкл растворов сравнения (b) и (c) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; 50 мкл испытуемого раствора (b) хроматографируют согласно программе градиента; 50 мкл подвижной фазы А хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками ампициллина и цефрадина; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В;

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

**N,N-Диметиланилин** (2.4.26, метод В).

Не более 0,002 % (20 ppm).

**Вода** (2.5.12). Не более 2,0 %. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ампициллин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *подвижная фаза*: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;

– *объем вводимой пробы*: по 50 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

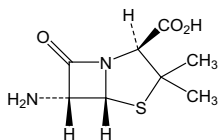
*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (а):

– *относительное стандартное отклонение*: не более 1,0 % для площадей пиков при шести повторных вводах пробы.

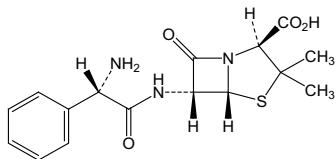
Содержание  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  рассчитывают в процентах с учетом содержания ампициллина в ФСО ампициллина безводного.

**ХРАНЕНИЕ**

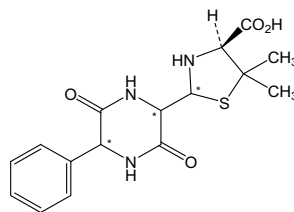
В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 30°C.

**ПРИМЕСИ**

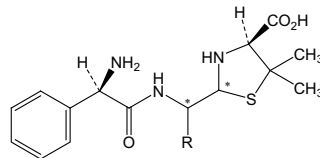
**А.** (2S,5R,6R)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



**В.** (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-ампициллин).

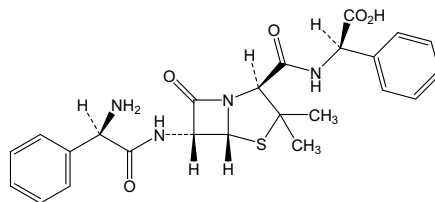


**С.** (4S)-2-(3,6-Диоксо-5-фенилпиперазин-2-ил)-5,5-диметилтиазиолидин-4-карбоновая кислота (дикетопиперазины ампициллина).

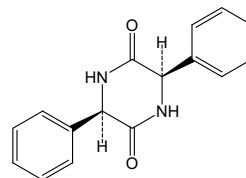


**D.** R = CO<sub>2</sub>H: (4S)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазиолидин-4-карбоновая кислота (пенициллановые кислоты ампициллина).

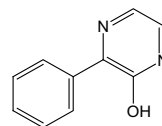
**F.** R = H: (2R,4S)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазиолидин-4-карбоновая кислота (пенициллановые кислоты ампициллина).



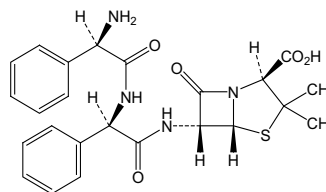
**Е.** (2R)-2-[[[(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]амино]-2-фенилуксусная кислота (ампициллинил-D-фенилглицин).



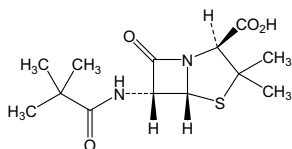
**G.** (3R,6R)-3,6-Дифенилпиперазин-2,5-дион.



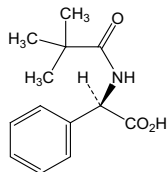
**Н.** 3-Фенилпиперазин-2-ол.



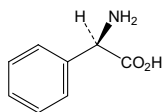
**И.** (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-[(2R)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-фенилглицил-ампициллин).



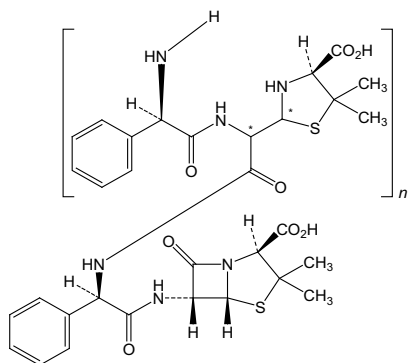
J. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-Диметилпропаноил)-амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.



K. (2*R*)-2-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-2-фенилуксусная кислота.



L. (2*R*)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин).

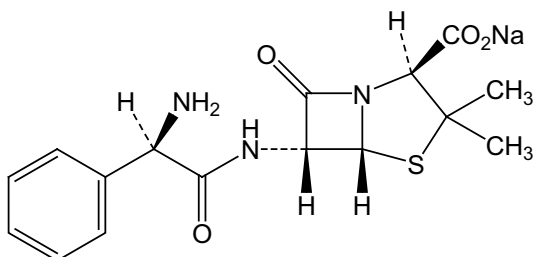


M. Со-олигомеры ампициллина и пенициллиновых кислот ампициллина.

## АМПИЦИЛЛИН НАТРИЯ

*Ampicillinum natrium*

**AMPICILLIN SODIUM**



$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$

М.м. 371,4

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ампициллин натрия содержит не менее 91,0% и не более 102,0% натрия (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, практически нерастворим в жирных маслах и вазелиновом масле.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: 0,250 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P*, прибавляют 0,5 мл кислоты уксусной разведенной *P*, перемешивают, выдерживают в течение 10 мин в ледяной бане и фильтруют через стеклянный фильтр (ПОР 40) (2.1.2) под вакуумом. Кристаллы на фильтре промывают 2—3 мл смеси вода *P* — ацетон *P* (1:9, об/об), и сушат при температуре 60°C в течение 30 мин.

Сравнение: ФСО ампициллина тригидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

B. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

Раствор сравнения (a). 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

Раствор сравнения (b). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата и 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного *P*.

Подвижная фаза: смесь из 10 объемов ацетона *P* и 90 объемов раствора 154 г/л аммония ацетата *P*, доведенного до pH 5,0 кислотой уксусной ледяной *P*.

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку обрабатывают парами йода до проявления пятен. Просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

C. 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм. Увлажняют 0,05 мл воды *P*, прибав-

ляют 2 мл раствора формальдегида в серной кислоте *P* и встряхивают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдерживают в водяной бане в течение 1 мин. Появляется темно-желтое окрашивание.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность** (2.2.1). 1,0 г испытуемого образца помещают в коническую колбу и медленно прибавляют при постоянном перемешивании 10 мл 1 *M* раствора кислоты хлористоводородной (раствор А). 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем (раствор В). Сразу после приготовления растворы А и В по степени мутности не должны превышать эталон II.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,15 при 430 нм. Измеряют оптическую плотность раствора В сразу после приготовления, как указано в испытании «Прозрачность».

**pH** (2.2.3). От 8,0 до 10,0. 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. Через 10 мин после растворения измеряют pH полученного раствора.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +258 до +287 в пересчете на безводное вещество. 62,5 мг испытуемого образца растворяют в растворе 4 г/л калия гидрофталата *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор (а).** 31,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** Раствор готовят непосредственно перед использованием. 31,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 27,0 мг ФСО ампициллина безводного растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 2,0 мг ФСО цефрадина растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (а).

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (д).** К 0,20 г испытуемого образца прибавляют 1,0 мл воды *P* и нагревают при температуре 60°C в течение 1 ч. 0,5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем окта-

децилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: к 0,5 мл кислоты уксусной разведенной *P* прибавляют 50 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *P*, 50 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: к 0,5 мл кислоты уксусной разведенной *P* прибавляют 50 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *P*, 400 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 1000 мл;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 — $t_R$	85	15
$t_R$ — ( $t_R + 30$ )	85 → 0	15 → 100
( $t_R + 30$ ) — ( $t_R + 45$ )	0	100
( $t_R + 45$ ) — ( $t_R + 60$ )	85	15

$t_R$  — время удерживания ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 50 мкл растворов сравнения (б) и (с) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; по 50 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (д) хроматографируют согласно программе градиента; 50 мкл подвижной фазы А хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

**Идентификация пиков:** идентифицируют пики ампициллина и димера ампициллина, используя хроматограмму раствора сравнения (д).

**Относительное удерживание** (по отношению к ампициллину): димер ампициллина — около 2,8.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками ампициллина и цефрадина; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В;

**Предельное содержание примесей:**

– димер ампициллина (не более 4,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (б) площадь пика, соответствующего димеру ампициллина, не должна превышать 4,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);



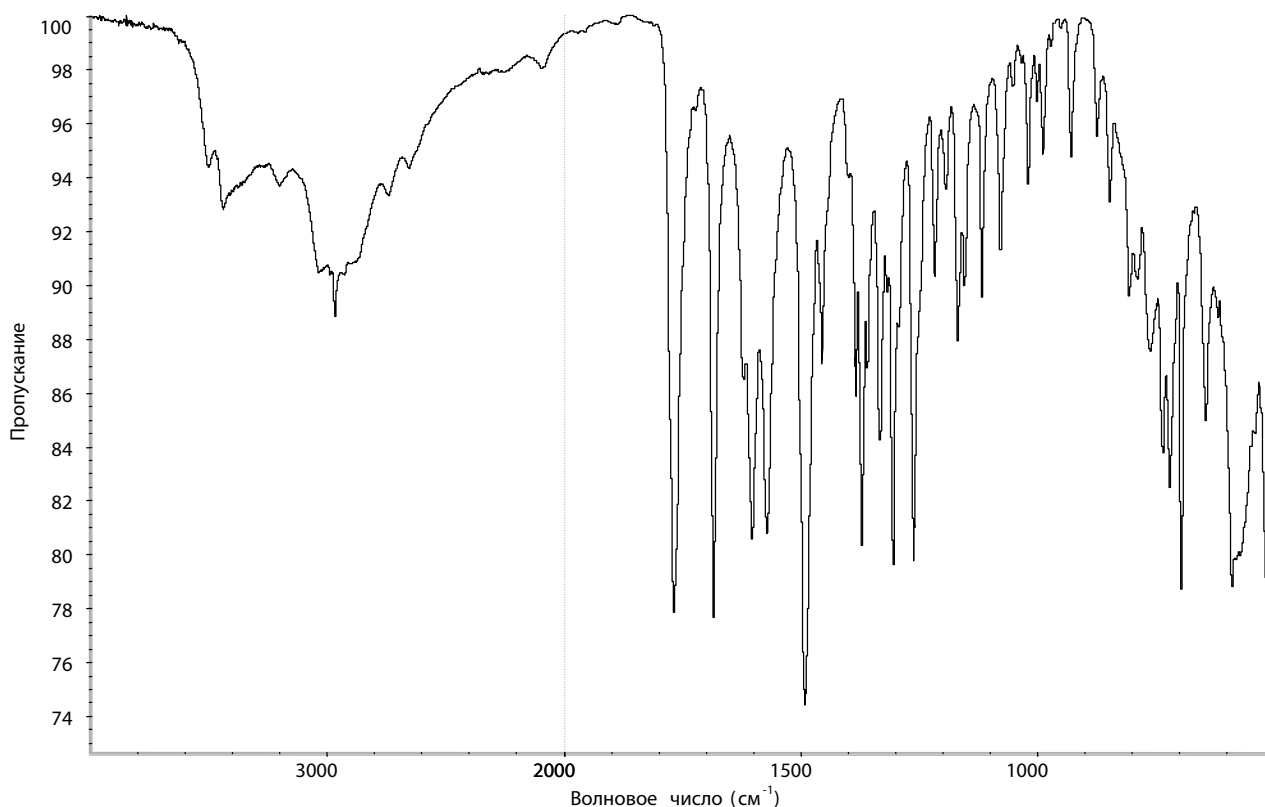


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ампициллина тригидрата.

— любая другая примесь (не более 2%): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного и димера ампициллина, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

**N,N-Диметиланилин** (2.4.26, метод B). Не более 0,002 % (20 ppm).

**2-Этилгексановая кислота** (2.4.28). Не более 0,8 % (м/м).

**Метиленхлорид**. Не более 0,2 % (м/м). Газовая хроматография (2.2.28).

**Раствор внутреннего стандарта**. 1,0 мл этиленхлорида P растворяют в воде P и доводят до объема 500,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (a)**. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b)**. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде P, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой P до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения**. 1,0 мл метиленхлорида P растворяют в воде P и доводят до объема 500,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой P до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка стеклянная длиной 1,5 м и диаметром 4 мм, заполненная диатомитом для газовой хроматографии P, импрегнированным 10 % (м/м) макрозола 1000 P;

— детектор: пламенно-ионизационный;

— газ-носитель: азот для хроматографии P;

— скорость газа-носителя: 40 мл/мин;

— температура: колонка — 60°C, блок ввода проб — 100°C, детектор — 150°C.

Содержание метиленхлорида рассчитывают с учетом плотности метиленхлорида при 20°C, равной 1,325 г/мл.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод C). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) P.

**Вода** (2.5.12). Не более 2,0 %. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,15 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Пирогенность** (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиогенным. Тест-доза — 20 мг испытуемого образца в 1 мл воды для инъекций P на 1,0 кг массы тела кролика.

Испытание «Пирогенность» проводят в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

**# Стерильность** (2.6.1). Ампициллин натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

**# Аномальная токсичность** (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-

доза — 20 мг испытуемого образца в 0,5 мл воды для инъекций *P*, внутривенно. Срок наблюдения — 24 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

— *подвижная фаза*: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;

— *объем вводимой пробы*: по 50 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (а):

— *относительное стандартное отклонение*: не более 1,0% для площадей пиков при шести повторных вводах пробы.

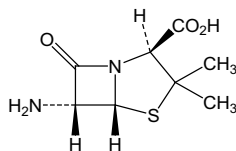
Содержание ампициллина натрия в процентах рассчитывают, умножая процентное содержание ампициллина на 1,063.

#### ХРАНЕНИЕ

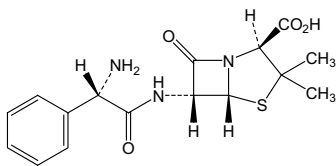
В воздухонепроницаемом контейнере.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

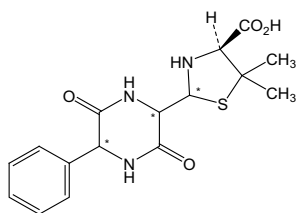
#### ПРИМЕСИ



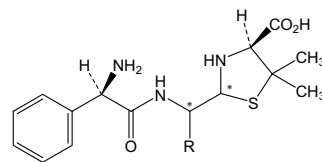
**A.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



**B.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-ампициллин).

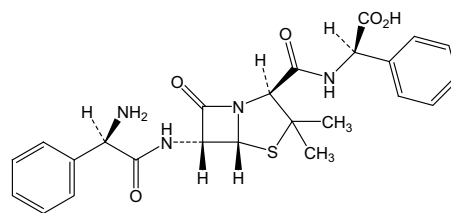


**C.** (4*S*)-2-(3,6-Диоксо-5-фенилпиперазин-2-ил)-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (дикетопиперазины ампициллина).

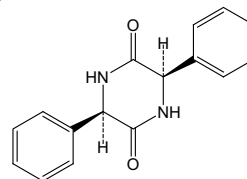


**D.** R = CO<sub>2</sub>H: (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллановые кислоты ампициллина).

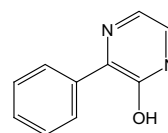
**F.** R = H: (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллановые кислоты ампициллина).



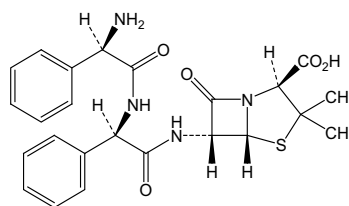
**E.** (2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-ил]карбонил]амино]-2-фенилуксусная кислота (ампициллинил-D-фенилглицин).



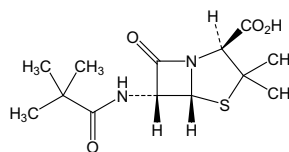
**G.** (3*R*,6*R*)-3,6-Дифенилпиперазин-2,5-дион.



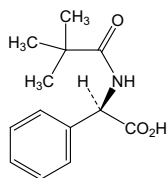
**H.** 3-Фенилпиперазин-2-ол.



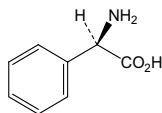
**I.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенил-ацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-фенилглицилампициллин).



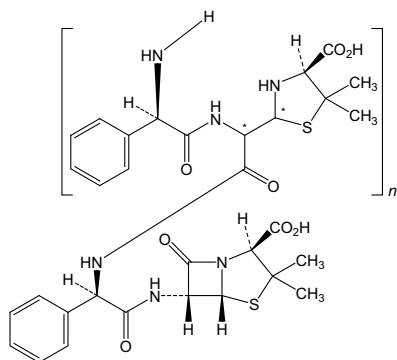
**J.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.



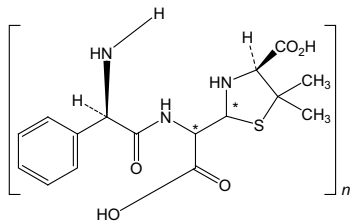
К. (2R)-2-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-2-фенилуксусная кислота.



Л. (2R)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин).



М. Со-олигомеры ампициллина и пенициллановых кислот ампициллина.

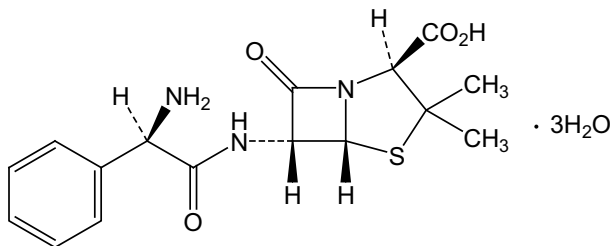


Н. Олигомеры пенициллановых кислот ампициллина.

## АМПИЦИЛЛИН ТРИГИДРАТ

*Ampicillinum trihydricum*

**AMPICILLIN TRIHYDRATE**



$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$

М.м. 403,5

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ампициллин тригидрат содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % (2S,5R,6R)-

6[[ (2R)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]-гептан-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте и в жирных маслах. Растворяется в разведенных растворах кислот и гидроксидов щелочных металлов.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО ампициллина тригидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (b). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата и 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля Н силанизированного Р.

Подвижная фаза: смесь из 10 объемов ацетона Р и 90 объемов раствора 154 г/л аммония ацетата Р, доведенного до pH 5,0 кислотой уксусной ледяной Р.

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку обрабатывают парами йода до проявления пятен. Просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм, увлажняют 0,05 мл воды Р, прибавляют 2 мл раствора формальдегида в серной кислоте Р и встряхивают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдержи-

вают в водяной бане в течение 1 мин. Появляется темно-желтое окрашивание.

**Д.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность** (2.2.1). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной (раствор А). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора аммиака разведенного Р2 (раствор В). Сразу после приготовления растворов А и В по степени мутности не должны превышать эталон II.

**рН** (2.2.3). От 3,5 до 5,5. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 40 мл этим же растворителем.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +280 до +305 в пересчете на безводное вещество. 62,5 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор (а).** 31,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** Раствор готовят непосредственно перед использованием. 31,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 27,0 мг ФСО ампициллина безводного растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 2 мг ФСО цефрадина растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора сравнения (а).

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: к 0,5 мл кислоты уксусной разведенной Р прибавляют 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 50 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: к 0,5 мл кислоты уксусной разведенной Р прибавляют 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 400 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 — $t_R$	85	15
$t_R$ — ( $t_R + 30$ )	85 → 0	15 → 100
( $t_R + 30$ ) — ( $t_R + 45$ )	0	100
( $t_R + 45$ ) — ( $t_R + 60$ )	85	15

$t_R$  — время удерживания ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 50 мкл растворов сравнения (б) и (с) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; 50 мкл испытуемого раствора (б) хроматографируют согласно программе градиента; 50 мкл подвижной фазы А хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками ампициллина и цефрадина; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В;

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора (б) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

**N,N-Диметиланилин** (2.4.26, метод В). Не более 0,002 % (20 ppm).

**Вода** (2.5.12). Не менее 12,0 % и не более 15,0 %. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ампициллин тригидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями:

Условия хроматографирования:

– подвижная фаза: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;

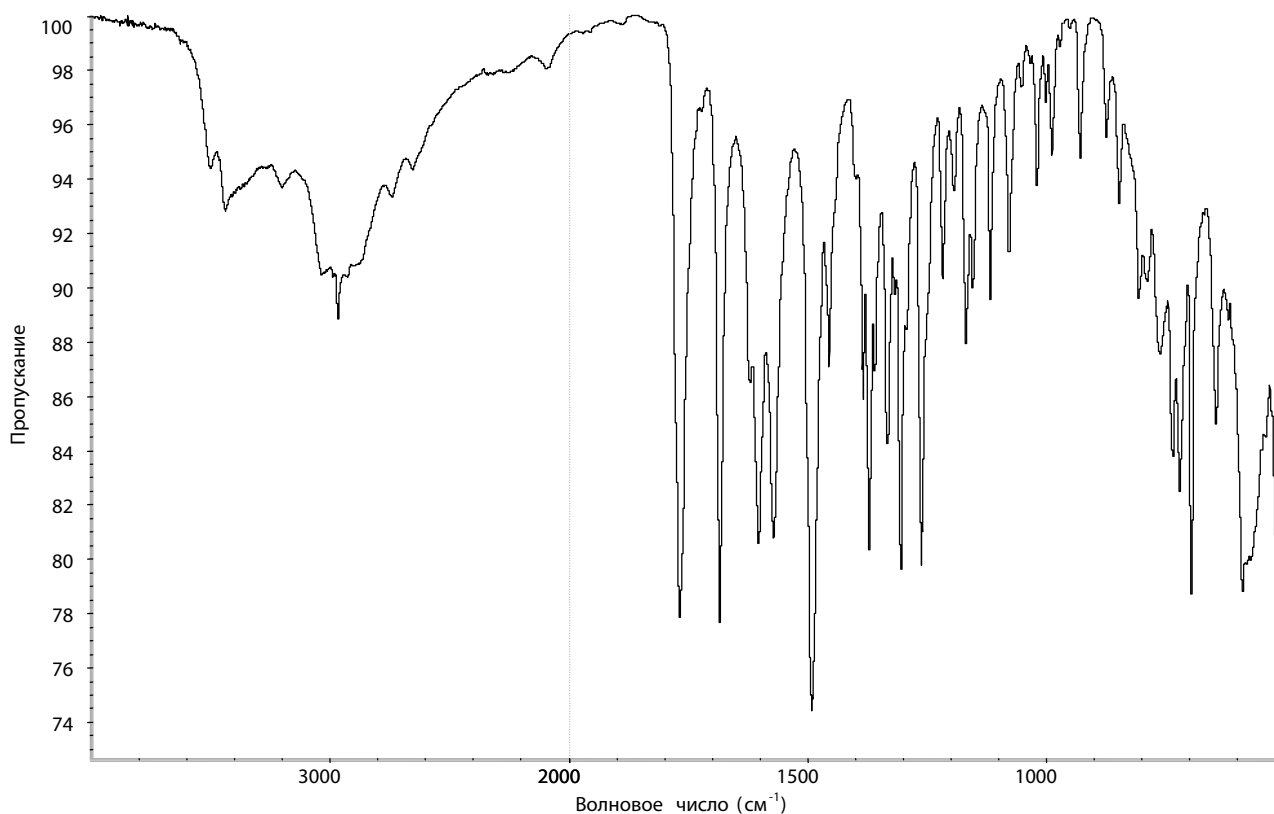


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ампициллина тригидрата.

– объем вводимой пробы: по 50 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

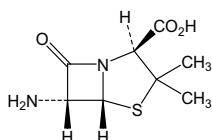
– относительное стандартное отклонение: не более 1,0 % для площадей пиков при шести повторных вводах пробы.

Содержание  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  рассчитывают в процентах с учетом содержания ампициллина в ФСО ампициллина безводного.

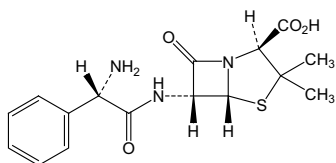
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

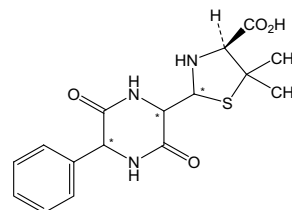
#### ПРИМЕСИ



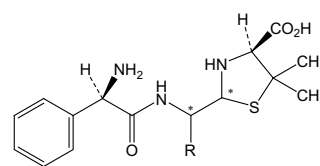
А. (2S,5R,6R)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



В. (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2-Амино-2-фенилацетил]амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-ампициллин).

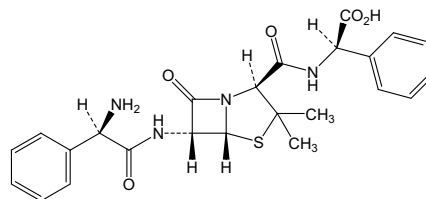


С. (4S)-2-(3,6-Диоксо-5-фенилпиперазин-2-ил)-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (дикетопиперазины ампициллина).



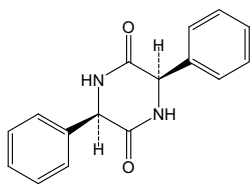
D. R = CO<sub>2</sub>H: (4S)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллановые кислоты ампициллина);

F. R = H: (2RS,4S)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллановые кислоты ампициллина).

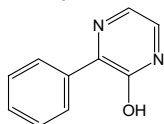


Е. (2R)-2-[[[(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]амино]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллановые кислоты ампициллина).

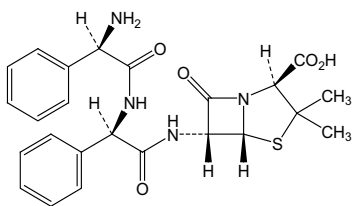
2-фенилуксусная кислота (ампициллин-Д-фенилглицин).



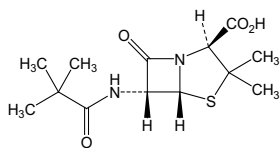
G. (3R,6R)-3,6-Дифенилпиперазин-2,5-дион.



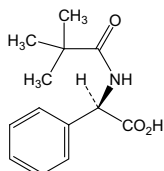
H. 3-Фенилпиперазин-2-ол.



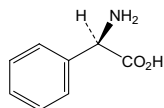
I. (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-фенилглицилампициллин).



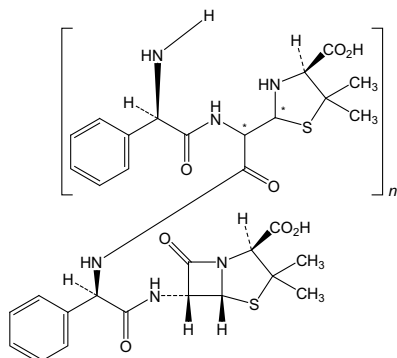
J. (2S,5R,6R)-6-[(2,2-Диметилпропаноил)-амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.



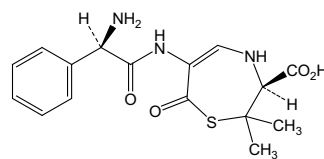
K. (2R)-2-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-2-фенилуксусная кислота.



L. (2R)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин).



M. Со-олигомеры ампициллина и пенициллиновых кислот ампициллина.

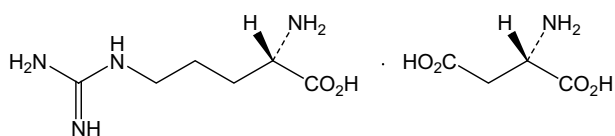


N. (3S)-6-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]-2,2-диметил-7-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-тиазепин-3-карбоновая кислота.

## АРГИНИНА АСПАРТАТ

*Arginini aspartas*

**ARGININE ASPARTATE**



$C_6H_{14}N_4O_2 \cdot C_4H_7NO_4$

М.м. 307,3

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аргинина аспартат содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (2S)-2-амино-5-гуанидинпентановой кислоты (2S)-2-аминобутандиоата в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белые или почти белые гранулы либо порошок. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте и в метиленхлориде.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**C.** Сравнение: ФСО аргинина аспартата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживаются два пятна, соответствующие по расположению, цвету и размеру двум основным пятнам на хроматограмме раствора сравнения (a).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, R и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>7</sub>.

**pH** (2.2.3). От 6,0 до 7,0. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +25 до +27 в пересчете на сухое вещество. 2,50 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной P и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (a).** 0,20 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой P до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (a).** 25 мг аргинина P и 25 мг кислоты аспарагиновой P растворяют в воде P и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 2 мл раствора сравнения (a) доводят водой P до объема 50 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля G P.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака P — пропанол P (36:64, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина P и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

– **любая примесь** (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме двух основных пятен, должно быть не интенсивнее каждого из двух основных пятен на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 2,5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03 % (300 ppm). К 0,5 г испытуемого образца прибавляют 2,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной P и доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Испытание проводят через 30 мин после приготовления раствора.

**Аммония соли** (2.4.1). Не более 0,01 % (100 ppm). Определение проводят из 100 мг испытуемого образца.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,002 % (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60°C в течение 24 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

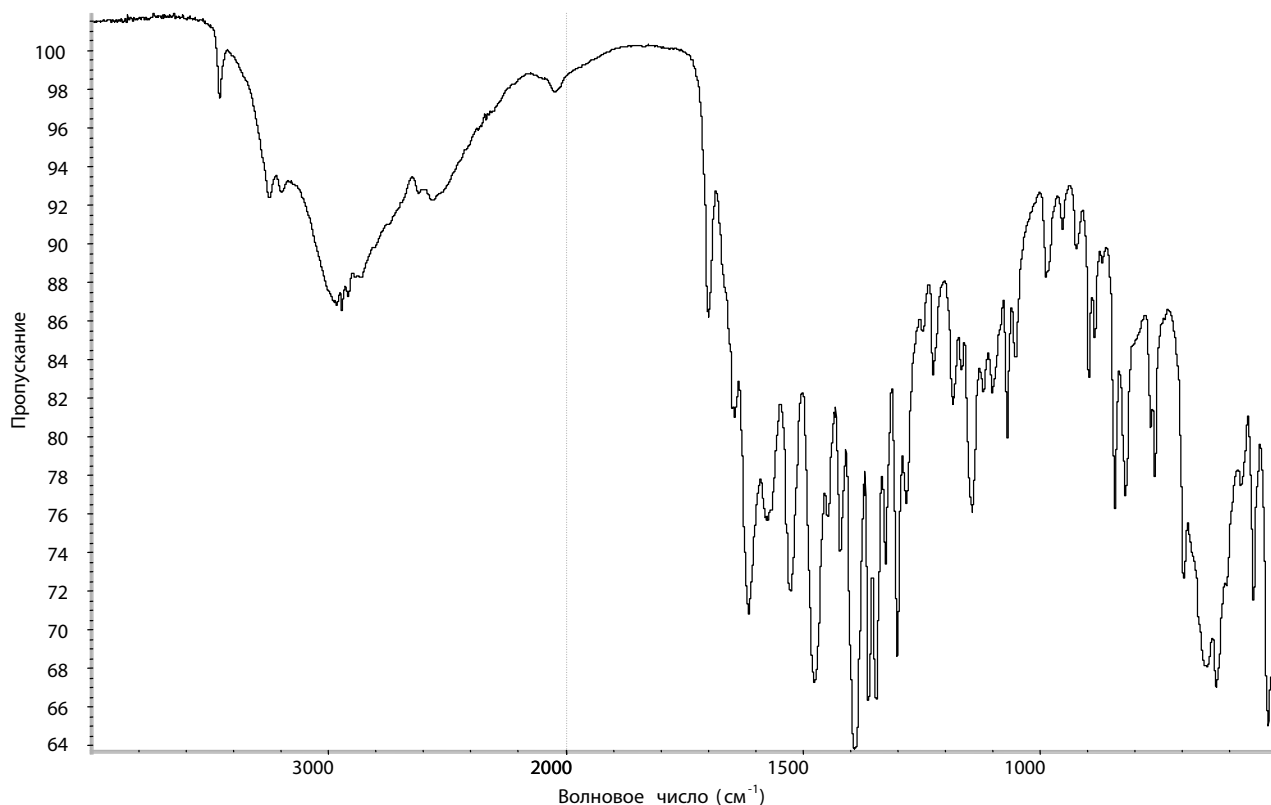


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО аргинина аспартата.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Аргинина аспарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

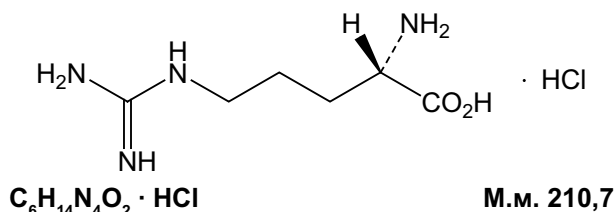
80,0 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 50 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 10,24 мг  $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot C_4H_7NO_4$ .

### АРГИНИНА ГИДРОХЛОРИД

*Arginini hydrochloridum*

#### ARGININE HYDROCHLORIDE



#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аргинина гидрохлорид содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (S)-2-амино-5-гуанидинпентановой кислоты гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В, Е.

*Вторая идентификация:* А, С, D, Е.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

Сравнение: ФСО аргинина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**D.** 25 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды *P*, прибавляют 1 мл раствора

$\alpha$ -нафтола *P* и 2 мл смеси из равных объемов раствора натрия гипохлорита концентрированного *P* и воды *P*. Появляется красное окрашивание.

**Е.** Испытуемый образец дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +21,0 до +23,5 в пересчете на сухое вещество. 2,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной *P1* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор (a).* 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (b).* 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 50 мл.

*Раствор сравнения (a).* 10 мг ФСО аргинина гидрохлорида растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20 мл.

*Раствор сравнения (c).* 10 мг ФСО аргинина гидрохлорида и 10 мг ФСО лизина гидрохлорида растворяют в воде *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

*Подвижная фаза:* аммиака раствор концентрированный *P* — 2-пропанол *P* (30:70, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* при температуре от 100°C до 105°C до полного удаления аммиака.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (c):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Предельное содержание примесей:*

— *любая примесь* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03% (300 ppm). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до 15 мл. Полученный



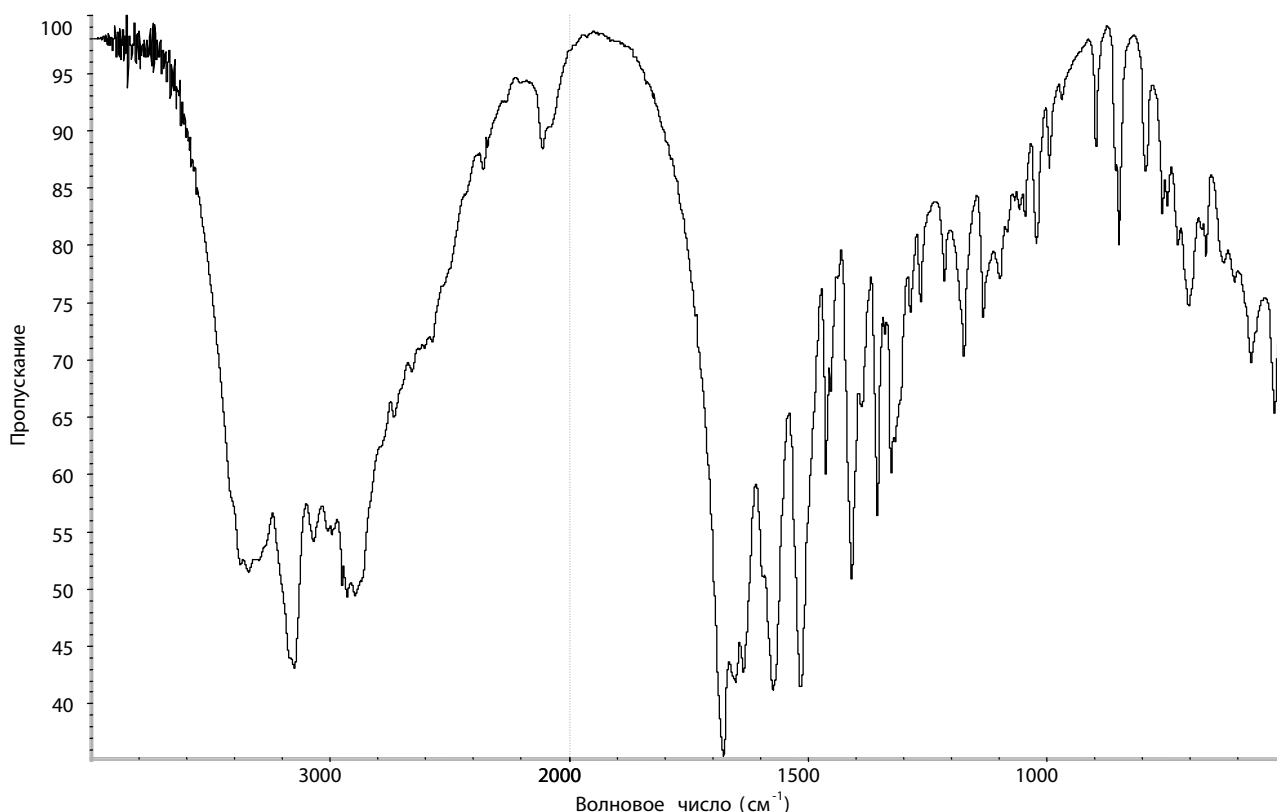


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО аргинина гидрохлорида в дисках с калия бромидом Р.

раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод В). Не более 0,02% (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на соли аммония. Эталон готовят с использованием 0,1 мл *эталонного раствора аммония* (100 ppm NH<sub>4</sub>) Р.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001% (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной* Р, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетона* Р1 порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды* Р в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в *воде* Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Аргинина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,180 г испытуемого образца растворяют в 3 мл *кислоты муравьиной безводной* Р, прибавляют 30 мл *кислоты уксусной безводной* Р и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* до перехода окраски от коричневатой-желтой до зеленой, используя в качестве индикатора 0,1 мл *раствора нафтолбензеина* Р.

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 21,07 мг C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl.

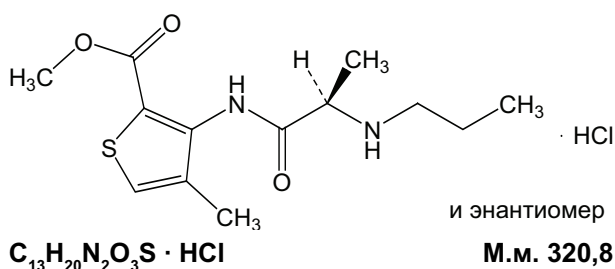
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## Артикаина гидрохлорид

*Articaini hydrochloridum*

**ARTICAINE HYDROCHLORIDE**



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Артикаина гидрохлорид содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % метил-4-метил-3-[[[(2*RS*)-2-(пропиламино)пропаноил]-амино]тиофен-2-карбоксилата гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде и в 96 % спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 1 г/л кислоты хлористоводородной *Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят раствором 1 г/л кислоты хлористоводородной *Р* до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 200 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 272 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 290 до 320.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* # в дисках.

*Сравнение:* ФСО артикаина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то 0,1 г испытуемого образца и 0,1 г ФСО артикаина гидрохлорида по отдельности растворяют в 5 мл воды *Р*, прибавляют 3 мл насыщенного раствора натрия гидрокарбоната *Р* и дважды встряхивают с метиленхлоридом *Р* порциями по 2 мл. Метиленхлоридные слои объединяют, доводят метиленхлоридом *Р* до объема 5,0 мл и высушивают с помощью натрия сульфата безводного *Р*. По 20 мкл полученных растворов по каплям наносят на диски массой 300 мг и снимают новые спектры.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 20 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл 96 % спирта *Р*.

*Раствор сравнения.* 20 мг ФСО артикаина гидрохлорида растворяют в 5 мл 96 % спирта *Р*.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *Р*.

*Подвижная фаза:* триэтиламин *Р* — этилацетат *Р* — гептан *Р* (10:35:65, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, Метод I). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). От 4,2 до 5,2. 0,20 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 10,0 мг ФСО артикаина примеси А и 5,0 мг ФСО артикаина примеси Е растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* К 50,0 мг ФСО артикаина гидрохлорида прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (б) и доводят подвижной фазой до объема 50 мл.

*Раствор сравнения (д).* 1,0 мл раствора сравнения (б) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *Р* (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 335 м<sup>2</sup>/г и содержанием углерода 19 %;

— температура: 45°C;

— подвижная фаза: смешивают 25 объемов ацетонитрила *Р* и 75 объемов раствора, приготовленного следующим образом: 2,02 г натрия гептансульфоната *Р* и 4,08 г калия дигидрофосфата *Р* растворяют в воде *Р* и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем; доводят кислотой фосфорной *Р* до pH 2,0;

— скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 276 нм;

— объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (с) и (д);

– время хроматографирования: 5-кратное время удерживания артикаина.

**Относительное удерживание** (по отношению к артикаину; время удерживания — около 9,3 мин): примесь В — около 0,6; примесь D — около 0,7; примесь А — около 0,8; примесь Е — около 0,86; примесь F — около 0,9; примесь G — около 1,7; примесь Н — около 2,1; примесь I — около 2,6; примесь С — около 3,6; примесь J — около 4,0.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 1,2 между пиками примеси А и примеси Е.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– любая другая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма других примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 пло-

щади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,0005 % (5 ppm). 4,0 г испытуемого образца растворяют в 20,0 мл воды Р. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 5 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, # метод С). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца и с использованием платинового тигля.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Артикаина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 2 и № 11 проводят из разведения 1:20, на питательную среду № 8 — из разведения 1:100.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 50 мл 96 % спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем ти-

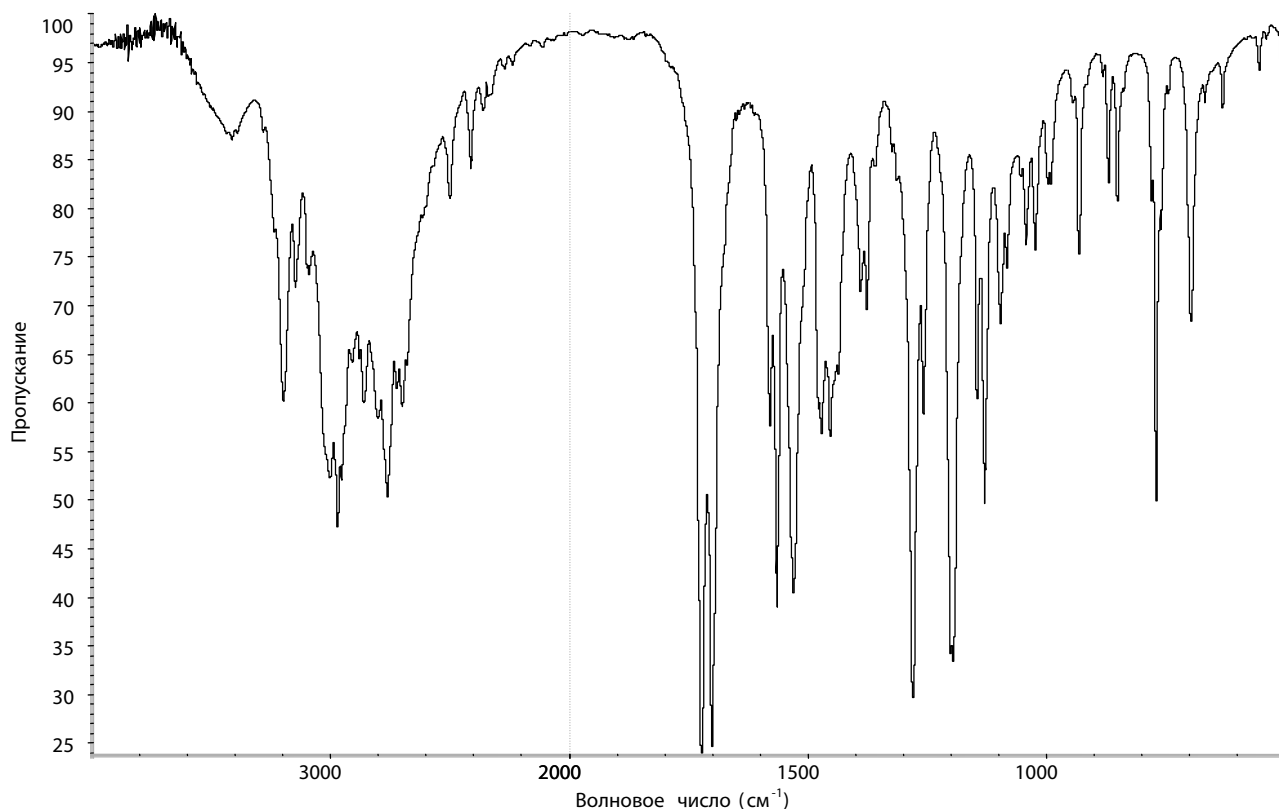


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО артикаина гидрохлорида в дисках с калия бромидом Р.

транта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 32,08 мг  $C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ .

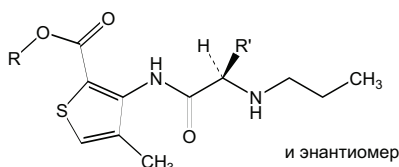
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* А, В, С.

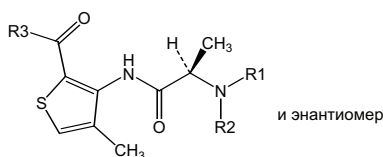
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): D, E, F, G, H, I, J.



A. R = CH<sub>3</sub>, R' = H: Метил-3-[[2-(пропиламино)ацетил]амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (ацетамидоартикаин).

B. R = H, R' = CH<sub>3</sub>: 4-Метил-3-[[2-(пропил-амино)пропаноил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота (артикаиновая кислота).

C. R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R' = CH<sub>3</sub>: 1-Метилэтил-4-метил-3-[[2-(пропиламино)пропаноил]амино]тиофен-2-карбоксилат (артикаина изопропиловый эфир).



D. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCH<sub>3</sub>: Метил-3-[[2-(этиламино)пропаноил]амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (этилартикаин).

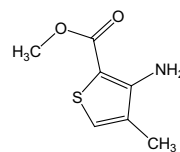
E. R1 = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R2 = H, R3 = OCH<sub>3</sub>: Метил-4-метил-3-[[2-(1-метилэтил)амино]пропаноил]амино]тиофен-2-карбоксилат (изопропилартикаин).

F. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>: 4-Метил-N-пропил-3-[[2-(пропил-амино)пропаноил]амино]тиофен-2-карбоксамид (артикаиновой кислоты пропионамид).

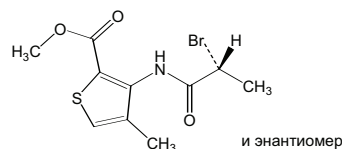
G. R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCH<sub>3</sub>: Метил-3-[[2-(бутиламино)пропаноил]амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (бутилартикаин).

H. R1 = R2 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R3 = OCH<sub>3</sub>: Метил-3-[[2-(дипропиламино)пропаноил]-

амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (дипропилартикаин).



I. Метил-3-амино-4-метилтиофен-2-карбоксилат (3-аминоартикаин).

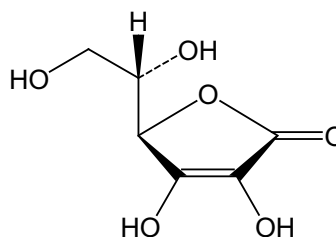


J. Метил-3-[[2-(2R)-2-бромпропаноил]амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (бром-производное).

## АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА (# ВИТАМИН С)

*Acidum ascorbicum*

**ASCORBIC ACID**



$C_6H_8O_6$

М.м. 176,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аскорбиновая кислота содержит не менее 99,0% и не более 100,5% (5R)-5-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5H)-она.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, растворим в 96% спирте.

Температура плавления: около 190°C с разложением.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* В, С.

*Вторая идентификация:* А, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и немедленно доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной прибавляют 1,0 мл полученного раствора и доводят водой Р до объема 100,0 мл.

**Максимум поглощения:** при 243 нм; определение проводят немедленно после приготовления испытуемого раствора.

**Удельный показатель поглощения в максимуме:** от 545 до 585.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО аскорбиновой кислоты # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** рН (2.2.3): от 2,1 до 2,6. Измеряют рН раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания».

**Д.** К 1 мл раствора S прибавляют 0,2 мл кислоты азотной разведенной P и 0,2 мл раствора серебра нитрата P2. Образуется серый осадок.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +20,5 до +21,5. 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Примесь Е.** Не более 0,2 %.

**Испытуемый раствор.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды P и нейтрализуют раствором натрия гидроксида разведенным P, используя в качестве индикатора красную лакмусовую бумагу P. Прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной P и 0,5 мл раствора кальция хлорида P.

**Раствор сравнения.** 70 мг кислоты щавелевой P растворяют в воде P и доводят до объема 500 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной P и 0,5 мл раствора кальция хлорида P.

Растворы выдерживают в течение 1 ч. Опалесценция испытуемого раствора должна быть не более интенсивной, чем опалесценция раствора сравнения.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Фосфатный буферный раствор.** 6,8 г калия дигидрофосфата P растворяют в воде P и доводят до объема около 175 мл этим же растворителем, фильтруют (размер пор 0,45 мкм) и доводят водой P до объема 1000 мл.

**Испытуемый раствор.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО аскорбиновой кислоты примеси С растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 2,5 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а).

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем аминопропилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

– температура: 45 °С;

– подвижная фаза: фосфатный буферный раствор — ацетонитрил P1 (30:70, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (с);

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания аскорбиновой кислоты.

**Относительное удерживание** (по отношению к аскорбиновой кислоте; время удерживания — около 8 мин): примесь С — около 1,4.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками аскорбиновой кислоты и примеси С.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь С (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси С не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси С, не должна превышать площадь пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Медь.** Не более 0,0005 % (5,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый раствор.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты азотной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Растворы сравнения.** Готовят растворы сравнения, содержащие 0,2 ppm, 0,4 ppm и 0,6 ppm Cu, разведением эталонного раствора меди (10 ppm Cu) P 0,1 М раствором кислоты азотной.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения меди.

**Длина волны:** 324,8 нм.

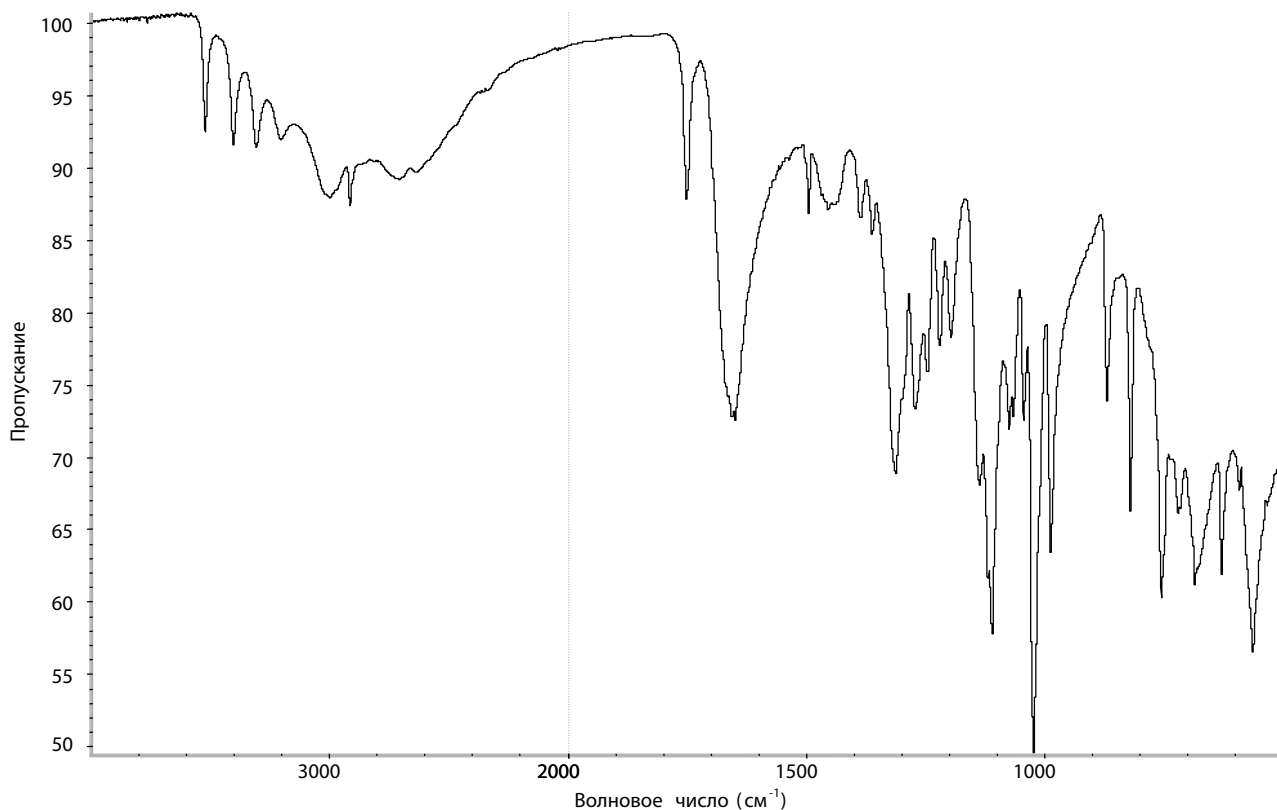


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО аскорбиновой кислоты.

*Генератор атомного пара:* воздушно-ацетиленовое пламя.

В качестве холостого раствора используют 0,1 М раствор кислоты азотной.

**Железо.** Не более 0,0002% (2,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

*Испытуемый раствор.* 5,0 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты азотной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Растворы сравнения.* Готовят растворы сравнения, содержащие 0,2 ppm, 0,4 ppm и 0,6 ppm Fe, разведением эталонного раствора железа (20 ppm Fe) Р 0,1 М раствором кислоты азотной.

*Источник излучения:* лампа с полым катодом для определения железа.

*Длина волны:* 248,3 нм.

*Генератор атомного пара:* воздушно-ацетиленовое пламя.

В качестве холостого раствора используют 0,1 М раствор кислоты азотной.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Аскорбиновая кислота в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят из разведения 1:20.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в смеси из 10 мл кислоты серной разведенной Р и 80 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, прибавляют 1 мл раствора крахмала Р и титруют 0,05 М раствором йода до получения устойчивого фиолетово-синего окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,81 мг  $C_6H_8O_6$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

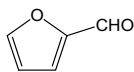
В неметаллическом контейнере в защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

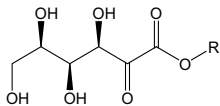
*Специфицированные примеси:* С, Е.

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использова-

ния. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*: A, B, D.



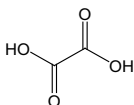
A. 2-Фуральдегид.



B. R =  $[\text{CH}_2]_3\text{-CH}_3$ : Бутил-D-сорбосонат.

C. R = H: D-Сорбосоновая кислота.

D. R =  $\text{CH}_3$ : Метил-D-сорбосонат.

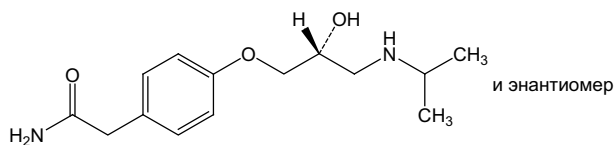


E. Щавелевая кислота.

## АТЕНОЛОЛ

*Atenololum*

**ATENOLOL**



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

М.м. 266,3

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атенолол содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-[4-[(2RS)-2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]фенил]ацетамида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, малорастворим в метилхлориде.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* C.

*Вторая идентификация:* A, B, D.

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 152°C до 155°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца растворяют в метаноле P и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят метанолом P до объема 100 мл.

*Диапазон длин волн:* от 230 нм до 350 нм.

*Максимумы поглощения:* при 275 нм и при 282 нм.

*Отношение оптических плотностей:*  $A_{275}/A_{282}$  — от 1,15 до 1,20.

**C.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО атенолола # или спектр, представленный на рисунке 1.

**D.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл метанола P.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО атенолола растворяют в 1 мл метанола P.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> P.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака концентрированный P1 — метанол P (1:99, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее шестого эталона шкалы наиболее подходящего цвета.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От +0,10° до -0,10°. Измеряют оптическое вращение раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в 20 мл подвижной фазы и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (a).* 2 мг ФСО атенолола для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси B, F, G, I и J) растворяют в 1,0 мл подвижной фазы.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

— колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза: 1,0 г натрия октансульфоната P и 0,4 г тетрабутиламмония гидросульфата P растворяют в 1 л смеси те-



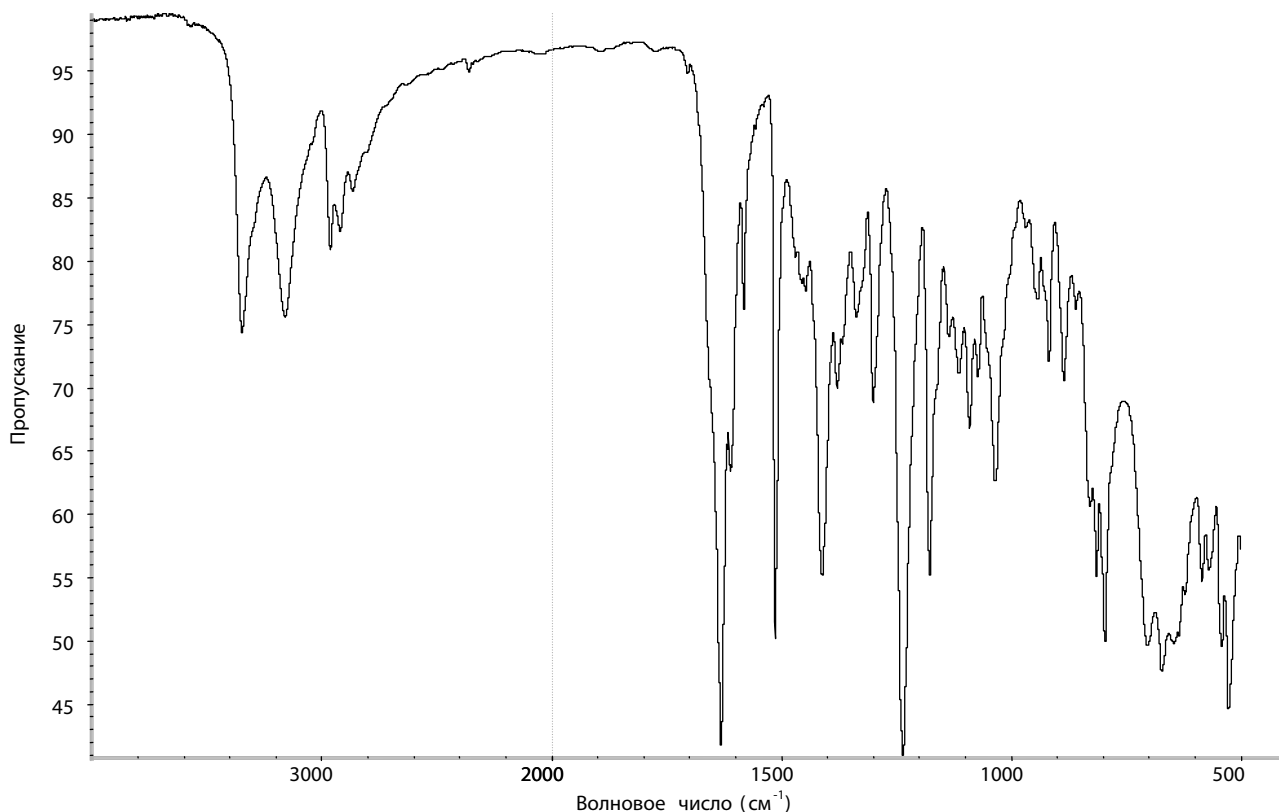


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО атенолола.

трагидрофуран *P* — метанол *P2* — раствор 3,4 г/л калия дигидрофосфата *P* (20:180:800, об/об/об) и доводят до pH 3,0 кислотой фосфорной *P*;

- скорость подвижной фазы: 0,6 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 226 нм;
- объем вводимой пробы: 10 мкл;
- время хроматографирования: 5-кратное время удерживания атенолола.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В, F, G, I и J, используя хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО атенолола для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к атенололу; время удерживания — около 8 мин): примесь В — около 0,3; примесь J — около 0,7; примесь I — около 0,8; примесь F — около 2,0 (сдвоенный пик); примесь G — около 3,5.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 1,4 между пиками примеси J (неидентифицируемая примесь) и I.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси I — 1,5):

- примесь В (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика,

соответствующего примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- примеси F, G, I (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям F, G и I, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, F, G и I, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Хлориды (2.4.4).** Не более 0,1 %. 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 мл кислоты азотной разведенной *P* и 15 мл воды *P*. Полученный раствор без дальнейшего прибавления кислоты азотной разведенной *P* должен выдерживать испытания на хлориды.



**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

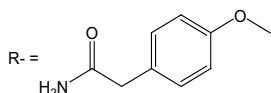
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Атенолол в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

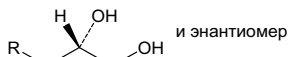
0,200 г испытуемого образца растворяют в 80 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 26,63 мг  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ .

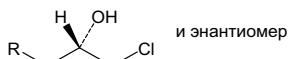
#### ПРИМЕСИ



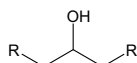
A. R-H: 2-(4-Гидроксифенил)ацетамид.



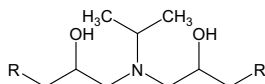
B. 2-[4-[(2*RS*)-2,3-Дигидроксипропокси]фенил]-ацетамид.



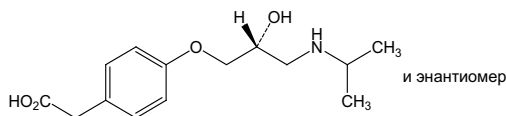
D. 2-[4-[(2*RS*)-3-Хлор-2-гидроксипропокси]-фенил]ацетамид.



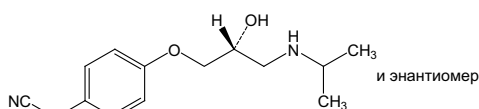
E. 2,2'-[2-Гидроксипропан-1,3-диилбис(окси-4,1-фенилен)]диацетамид.



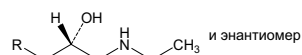
F. 2,2'-[(1-Метилэтил)иминобис(2-гидроксипропан-3,1-диилокси-4,1-фенилен)]диацетамид.



G. 2-[4-[(2*RS*)-2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)-амино]пропокси]фенил]уксусная кислота.



H. 2-[4-[(2*RS*)-2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)-амино]пропокси]фенил]ацетонитрил.

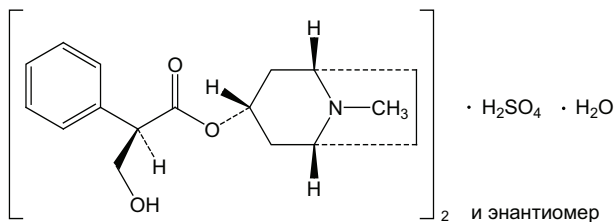


I. 2-[4-[(2*RS*)-3-(Этиламино)-2-гидроксипропокси]фенил]ацетамид.

## АТРОПИНА СУЛЬФАТ

*Atropini sulfas*

**ATROPINE SULPHATE**



$C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

**М.м. 695**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атропина сульфат содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % бис[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат]сульфата в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: C, D, E, F.

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Угол оптического вращения» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО атропина сульфата.

**C.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P* и прибавляют 5 мл раствора пириновой кислоты *P*. Осадок промывают водой *P* и сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 2 ч. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 174°C до 179°C.

**D.** К 1 мг испытуемого образца прибавляют 0,2 мл кислоты азотной дымящейся *P* и выпаривают досуха в водяной бане. Остаток растворяют в 2 мл ацетона *P* и прибавляют 0,1 мл раствора 30 г/л калия гидроксида *P* в метаноле *P*. Появляется фиолетовое окрашивание.

**E.** Испытуемый образец дает реакции на сульфаты (2.3.1).

**F.** Испытуемый образец дает реакцию на алкалоиды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,2. 0,6 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 30 мл этим же растворителем.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От  $-0,50^\circ$  до  $+0,05^\circ$ . 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. Определение проводят в трубке длиной 2 дм.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 24 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе *A* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой *A* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой *A* до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 5 мг ФСО атропина примеси *B* растворяют в испытуемом растворе и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой *A* до объема 25 мл.

**Раствор сравнения (с).** Содержимое контейнера с ФСО атропина для идентификации примесей (содержит примеси *A*, *B*, *D*, *E*, *F*, *G* и *H*) в 1 мл подвижной фазы *A*.

**Раствор сравнения (д).** 5 мг кислоты троповой *P* (примесь *C*) растворяют в подвижной фазе *A* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой *A* до объема 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой *A* до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза *A*: 3,5 г натрия додецилсульфата *P* растворяют в 606 мл раствора 7,0 г/л калия дигидрофосфата *P*, предварительно доведенного до pH 3,3 0,05 М раствором кислоты фосфорной, и смешивают с 320 мл ацетонитрила *P1*;

– подвижная фаза *B*: ацетонитрил *P1*;

Время (мин)	Подвижная фаза <i>A</i> (% об/об)	Подвижная фаза <i>B</i> (% об/об)
0—2	95	5
2—20	95 → 70	5 → 30

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей *A*, *B*, *D*, *E*, *F*, *G* и *H*, используя хроматограмму раствора сравне-

ния (с) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО атропина для идентификации примесей. Для идентификации пика примеси *C* используют хроматограмму раствора сравнения (д).

**Относительное удерживание** (по отношению к атропину; время удерживания — около 11 мин): примесь *C* — около 0,2; примесь *E* — около 0,67; примесь *D* — около 0,73; примесь *F* — около 0,8; примесь *B* — около 0,89; примесь *H* — около 0,93; примесь *G* — около 1,1; примесь *A* — около 1,7.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси *B* и атропина.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси *A* — 0,6; для примеси *C* — 0,6):

– примеси *E*, *H* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям *E* и *H*, не должны превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примеси *A*, *B*, *C*, *D*, *F*, *G* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям *A*, *B*, *C*, *D*, *F*, *G*, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, *G* и *H*, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Вода** (2.5.12). От 2,0% до 4,0%. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Атропина сульфат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в 30 мл *кислоты уксусной безводной Р*, при необходимости подогревая. Раствор охлаждают и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциметрически (2.2.20).

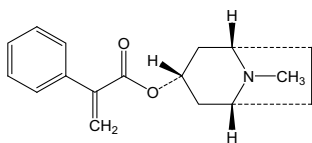
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 67,68 мг  $C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4$ .

## ХРАНЕНИЕ

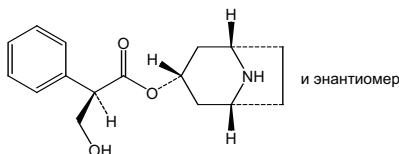
В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

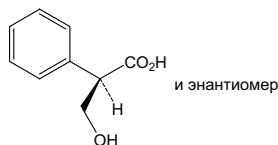
Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F, G, H.



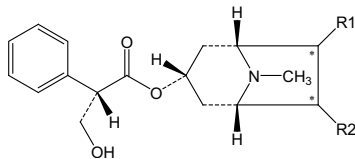
А. (1R,3r,5S)-8-Метил-8-азабикало[3.2.1]окт-3-ил-2-фенилпропеноат (апоатропин).



В. (1R,3r,5S)-8-азабикало[3.2.1]окт-3-ил-(2R)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (норатропин).



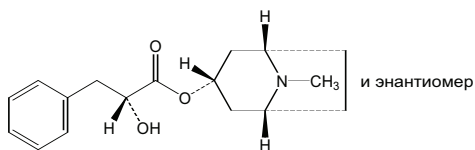
С. (2R)-3-Гидрокси-2-фенилпропановая кислота (троповая кислота).



D. R1 = OH, R2 = H: (1R,3S,5R,6R)-6-Гидрокси-8-метил-8-азабикало[3.2.1]окт-3-ил-(2S)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (6-гидроксигиосциамин).

E. R1 = H, R2 = OH: (1S,3R,5S,6R)-6-Гидрокси-8-метил-8-азабикало[3.2.1]окт-3-ил-(2S)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (7-гидроксигиосциамин).

F. Гиосцин.



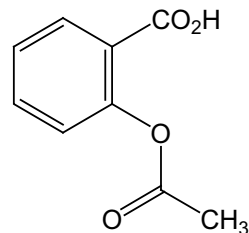
G. (1R,3r,5S)-8-Метил-8-азабикало[3.2.1]окт-3-ил-(2R)-2-гидрокси-3-фенилпропаноат (литторин).

H. Структура неизвестна.

## АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

*Acidum acetylsalicylicum*

## ACETYLSALICYLIC ACID



$C_9H_8O_4$

М.м. 180,2

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота содержит не менее 99,5% и не более 101,0% 2-(ацетилокси)-бензойной кислоты в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Малорастворим в воде, легкорастворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 143°C (метод мгновенного плавления).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО ацетилсалициловой кислоты # или спектр, представленный на рисунке 1.

В. К 0,2 г испытуемого образца прибавляют 4 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и кипятят в течение 3 мин. Охлаждают и прибавляют 5 мл кислоты серной разведенной Р. Образуется кристаллический осадок. Осадок отфильтровывают, промывают и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов: от 156°C до 161°C.

С. В пробирке смешивают 0,1 г испытуемого образца и 0,5 г кальция гидроксида Р. Смесь нагревают и в выделяющиеся пары помещают фильтровальную бумагу, импрегнированную 0,05 мл раствора нитробензальдегида Р. На бумаге появляется зеленовато-синее или зеленовато-желтое окрашивание. Бумагу смачивают кислотой хлористоводородной разведенной Р. Появляется синее окрашивание.

D. 20 мг осадка, полученного в идентификации В, растворяют при нагревании в 10 мл воды Р и охлаждают. Полученный раствор дает реакцию (а) на салицилаты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 9 мл 96 % спирта Р.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в ацетонитриле для хроматографии P и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 50,0 мг салициловой кислоты P растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 10,0 мг салициловой кислоты P растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: кислота фосфорная P — ацетонитрил для хроматографии P — вода P (2:400:600, об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 237 нм;

- объем вводимой пробы: 10 мкл;

- время хроматографирования: 7-кратное время удерживания ацетилсалициловой кислоты.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 6,0 между двумя основными пиками.

**Предельное содержание примесей:**

- любая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- сумма примесей (не более 0,25 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,025 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод B). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 12 мл ацетона P и доводят водой P до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), приготовленного путем разведения эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) P смесью из 6 объемов воды P и 9 объемов ацетона P.

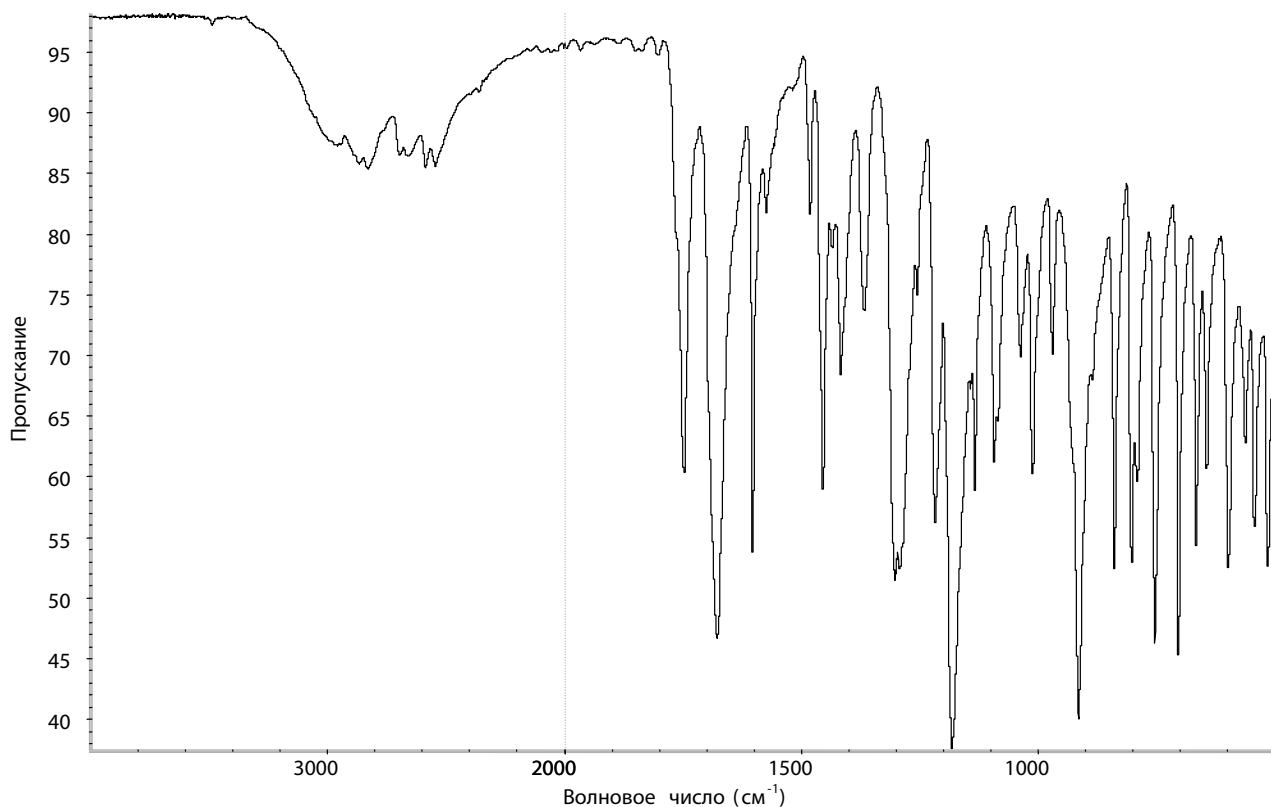


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ацетилсалициловой кислоты.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ацетилсалициловая кислота в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на все питательные среды проводят из разведения 1:100.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, растворяют в 10 мл 96 % спирта Р, прибавляют 50,0 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, укупоривают и выдерживают в течение 1 ч. Титруют 0,5 М раствором кислоты хлористоводородной, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора фенолфталеина Р.

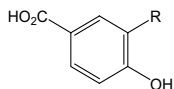
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг  $C_7H_6O_3$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

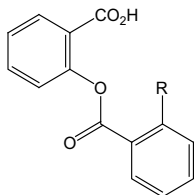
#### ПРИМЕСИ



А. R = H: 4-Гидроксibenзойная кислота.

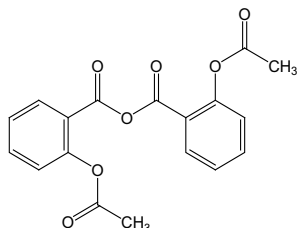
В. R = CO<sub>2</sub>H: 4-Гидроксibenзен-1,3-дикарбоновая кислота (4-гидроксиизофталевая кислота).

С. Салициловая кислота.



Д. R = O-CO-CH<sub>3</sub>: 2-[[2-(Ацетилокси)бензоил]-окси]бензойная кислота (ацетилсалицилсалициловая кислота).

Е. R = OH: 2-[(2-Гидроксibenзоил)окси]-бензойная кислота (салицилсалициловая кислота).

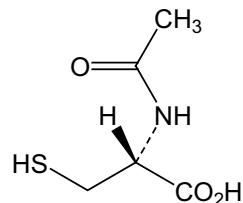


Ф. 2-(Ацетилокси)бензойный ангидрид (ацетилсалициловый ангидрид).

## АЦЕТИЛЦИСТЕИН

*Acetylcysteinum*

**ACETYLCYSTEINE**



$C_5H_9NO_3S$

М.м. 163,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ацетилцистеин содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % (2R)-2-(ацетиламино)-3-сульфанилпропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде и в 96 % спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, Е.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

В. Температура плавления (2.2.14): от 104 °С до 110 °С.

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО ацетилцистеина # или спектр, представленный на рисунке 1.

Д. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (b) по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (b).

Е. К 0,5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,05 мл раствора 50 г/л натрия нитропруссиды Р и 0,05 мл раствора аммиака концентрированного Р. Появляется темно-фиолетовое окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 2,0 до 2,8. К 2 мл раствора S прибавляют 8 мл воды, свободной от углерода диоксида, P и перемешивают.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +21,0 до +27,0 в пересчете на сухое вещество. К 1,25 г испытуемого образца прибавляют 1 мл раствора 10 г/л натрия эдетата P, перемешивают, прибавляют 7,5 мл раствора 40 г/л натрия гидроксида P, перемешивают до растворения и доводят фосфатным буферным раствором pH 7,0 P2 до объема 25,0 мл.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Если не указано иное, растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор (а).** 0,80 г испытуемого образца суспендируют в 1 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой P до объема 100,0 мл.

**Испытуемый раствор (б).** 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят водой P до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой P до объема 50,0 мл.

**Испытуемый раствор (с).** Используют испытуемый раствор (а) после хранения не менее 1 ч.

**Раствор сравнения (а).** 4,0 мг ФСО ацетилцистеина, 4,0 мг L-цистина P, 4,0 мг L-цистеина P, 4,0 мг ФСО ацетилцистеина примеси С и 4,0 мг ФСО ацетилцистеина примеси D суспендируют в 1 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой P до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 4,0 мг ФСО ацетилцистеина суспендируют в 1 мл 1 М раствора

кислоты хлористоводородной и доводят водой P до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь ацетонитрил P и вода P (3:97, об/об), доведенная кислотой фосфорной P до pH 3,0;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл каждого раствора и 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной;

– время хроматографирования: 5-кратное время удерживания ацетилцистеина.

**Времена удерживания:** L-цистин — около 2,2 мин; L-цистеин — около 2,4 мин; 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновая кислота, образующаяся в испытуемом растворе (с), — около 3,3 мин; ацетилцистеин — около 6,4 мин; примесь С — около 12 мин; примесь D — около 14 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками L-цистина и L-цистеина; не менее 2,0 между пиками примеси С и примеси D.

Содержание известных ( $T_1$ ) и неизвестных примесей ( $T_2$ ) в процентах рассчитывают по формулам:

$$T_1 = \frac{A_1 \cdot m_2 \cdot 100}{A_2 \cdot m_1},$$

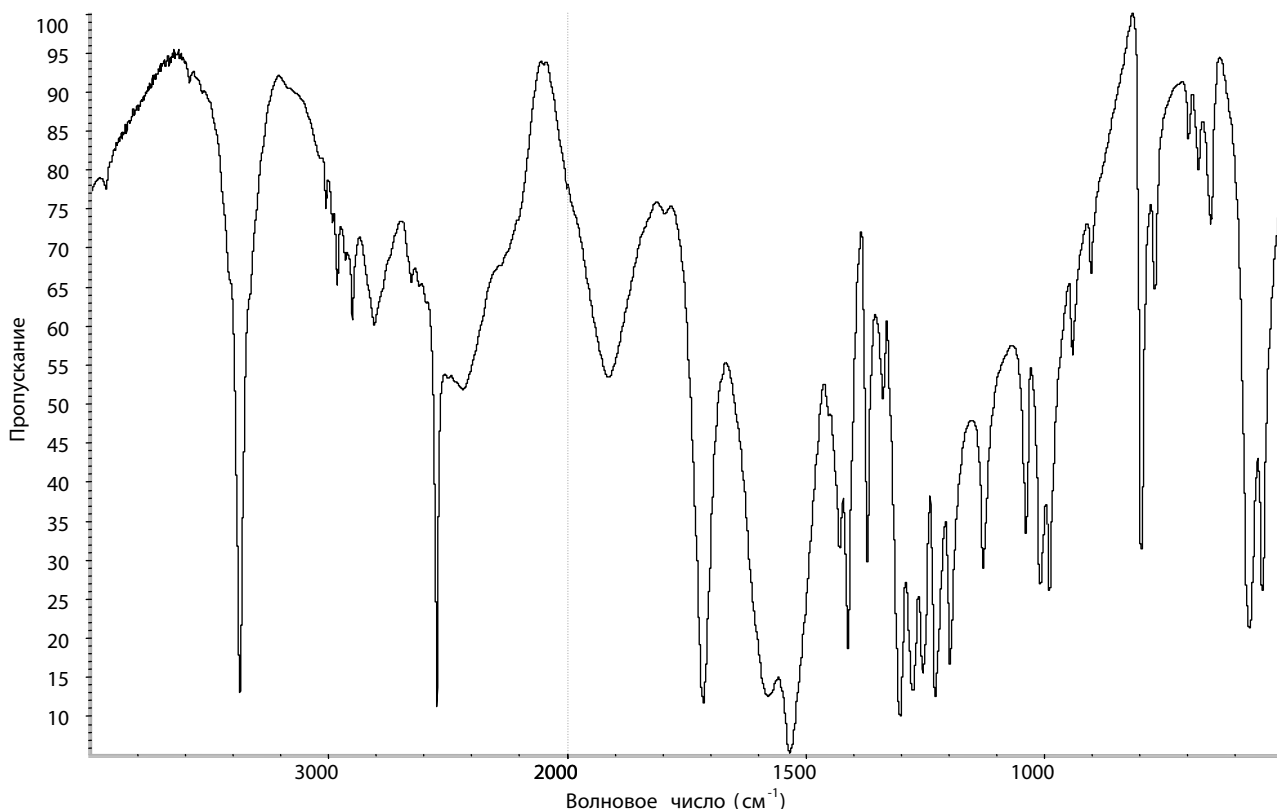


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ацетилцистеина в дисках с калия бромидом P.

$$T_2 = \frac{A_3 \cdot m_3 \cdot 100}{A_4 \cdot m_1},$$

где:

$A_1$  — площадь пика известной примеси (L-цистеин, L-цистин, примесь С и примесь D) на хроматограмме испытуемого раствора (а);

$A_2$  — площадь соответствующего пика известной примеси (L-цистеин, L-цистин, примесь С и примесь D) на хроматограмме раствора сравнения (а);

$A_3$  — площадь пика неизвестной примеси на хроматограмме испытуемого раствора (а);

$A_4$  — площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме раствора сравнения (b);

$m_1$  — масса навески испытуемого образца, взятая для приготовления испытуемого раствора (а), мг;

$m_2$  — масса навески индивидуальной известной примеси, взятая для приготовления раствора сравнения (а), мг;

$m_3$  — масса навески ацетилцистеина, взятая для приготовления раствора сравнения (b), мг.

**Предельное содержание примесей:**

- примеси А, В, С, D: не более 0,5%;
- *любая примесь*: не более 0,5%;
- *сумма примесей*: не более 0,5%.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики растворителя, пик со временем удерживания около 3,3 мин, соответствующий 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновой кислоте, и пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Цинк.** Не более 0,001% (10,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 2).

**Испытуемый раствор.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в 0,001 М растворе *кислоты хлористоводородной* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Растворы сравнения.** Растворы сравнения готовят с использованием *эталонного раствора цинка* (5 мг/мл Zn) Р, разведенного 0,001 М раствором *кислоты хлористоводородной*.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения цинка.

**Длина волны:** 213,8 нм.

**Генератор атомного пара:** воздушно-ацетиленовое пламя.

Проводят коррекцию неселективного поглощения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 70°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,2%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ацетилцистеин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 8 проводят из разведения 1:50, на питательную среду № 11 — из разведения 1:20, на питательную среду № 2 — из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,140 г испытуемого образца растворяют в 60 мл *воды Р*, прибавляют 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, охлаждают в ледяной воде, прибавляют 10 мл *раствора калия йодида Р* и титруют 0,05 М раствором *йода*, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала Р*.

1 мл 0,05 М раствора *йода* соответствует 16,32 мг  $C_5H_9NO_3S$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

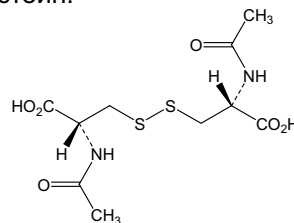
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

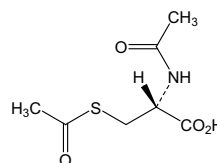
*Специфицированные примеси:* А, В, С, D.

А. L-Цистин.

В. L-Цистеин.



С. N,N'-Диацетил-L-цистин.

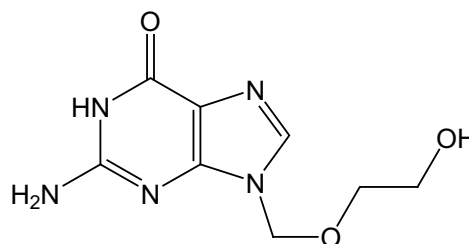


D. N,S-Диацетил-L-цистеин.

#### АЦИКЛОВИР

*Aciclovirum*

**ACICLOVIR**



$C_8H_{11}N_5O_3$

М.м. 225,2



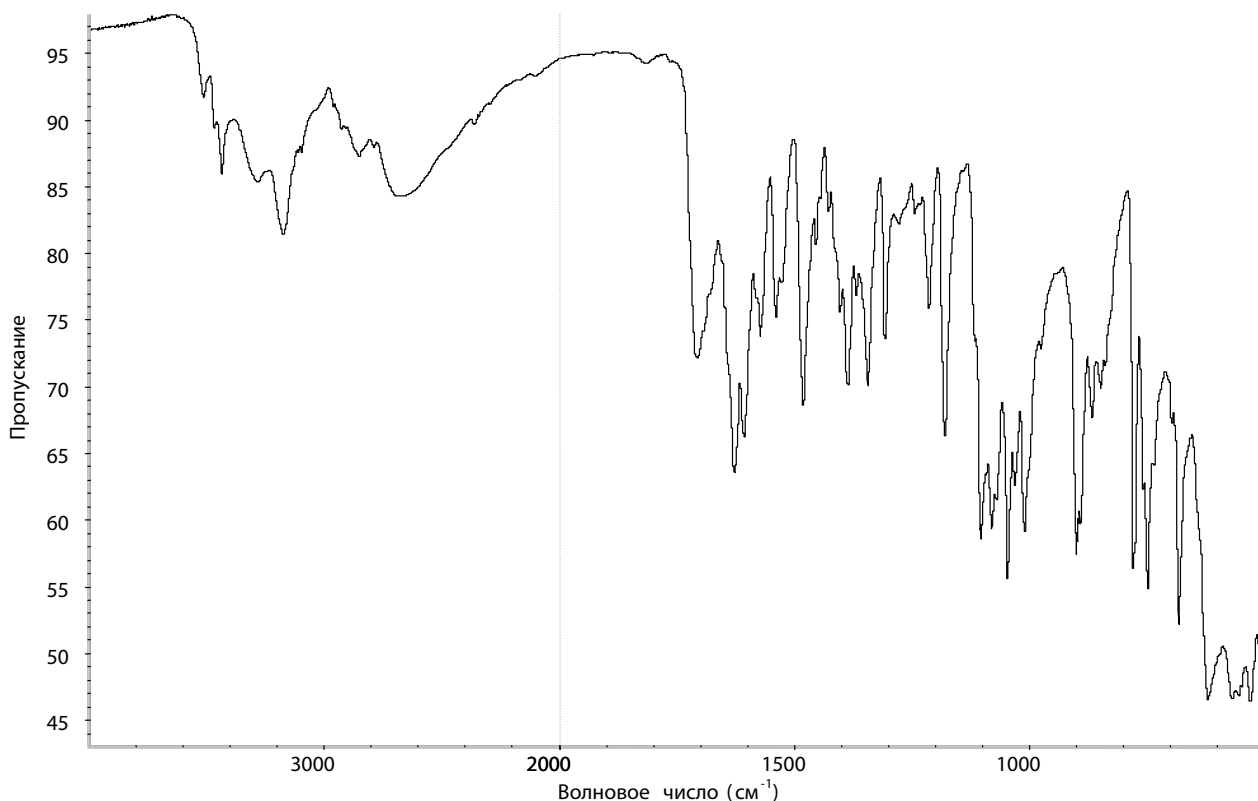


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ацикловира.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ацикловир содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 2-амино-9[(2-гидроксиэтокси)-метил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, легкорастворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в 96% спирте. Растворяется в разведенных растворах минеральных кислот и гидроксидов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО ацикловира # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_7$ .

#### Сопутствующие примеси.

A. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* 0,1 г испытуемого образца растворяют в диметилсульфоксиде P и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 5 мг ФСО ацикловира примеси A растворяют в диметилсульфоксиде P и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят диметилсульфоксидом P до объема 10 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> P.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака концентрированный P — метилэнол P — метилхлорид P (2:20:80, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл; пятна высушивают в потоке теплого воздуха.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Предельное содержание примесей:*

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно со значением  $R_f$ , большим, чем у основного пятна, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

B. Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл смеси из 20 объемов кислоты уксусной ледяной P, 80 объемов воды P и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.



**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 5 мг ФСО ацикловира и 5 мг ФСО ацикловира примеси А растворяют в смеси из 20 объемов кислоты уксусной ледяной Р и 80 объемов воды Р и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей. 1,0 мл полученного раствора подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 7 мг гуанина Р (примесь В) растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

- подвижная фаза: 6,0 г натрия дигирофосфата Р и 1,0 г натрия декансульфоната Р растворяют в 900 мл воды Р, доводят до pH  $3 \pm 0,1$  кислотой фосфорной Р, прибавляют 40 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

- скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 7-кратное время удерживания ацикловира.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

- число теоретических тарелок: не менее 1500 для пика примеси А;

- коэффициент емкости: не менее 7 для пика примеси А ( $V_0$  можно определить с помощью диметилсульфоксида Р).

**Предельное содержание примесей:**

- примесь В (не более 0,7 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующая примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

- любая другая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- сумма примесей кроме примеси В (не более 1 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,025 %).

**Вода (2.5.12).** Не более 6,0 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Ацикловир в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

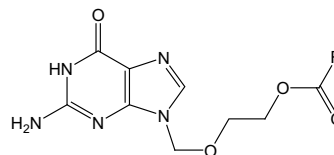
## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 60 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

Параллельно проводят контрольный опыт.

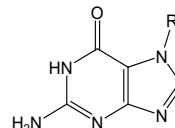
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 22,52 мг  $C_8H_{11}N_5O_3$ .

## ПРИМЕСИ



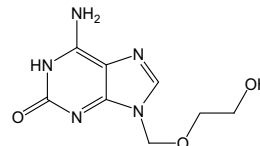
А. R =  $CH_3$ : 2-[(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этилацетат.

Д. R =  $C_6H_5$ : 2-[(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этилбензоат.

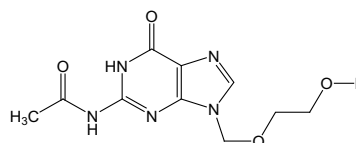


В. R = H: 2-Амино-1,7-дигидро-6H-пурин-6-он (гуанин).

С. R =  $CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$ : 2-Амино-7-[(2-гидроксиэтокс)метил]-1,7-дигидро-6H-пурин-6-он.



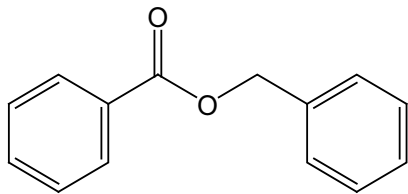
Е. 6-Амино-9-[(2-гидроксиэтокс)метил]-1,9-дигидро-2H-пурин-2-он.



Ф. R = H: N-[9-[(2-гидроксиэтокс)метил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил]ацетамид.

Г. R =  $CO-CH_3$ : 2-[[2-(ацетиламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]метокси]этилацетат.

Н. R =  $CO-C_6H_5$ : 2-[[2-(ацетиламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]метокси]этилбензоат.

**БЕНЗИЛБЕНЗОАТ***Benzylis benzoas***BENZYL BENZOATE** $C_{14}H_{12}O_2$ 

М.м. 212,2

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Бензилбензоат содержит не менее 99,0% и не более 100,5% фенилметилбензоата.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Бесцветные или почти бесцветные кристаллы либо бесцветная или почти бесцветная маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, смешивается с 96% спиртом, с метиленхлоридом, с жирными и эфирными маслами.

Температура кипения: около 320°C.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: эталонный спектр бензилбензоата по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** К 2 г испытуемого образца прибавляют 25 мл раствора калия гидроксида спиртового Р и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Выпаривают этанол на водяной бане, прибавляют 50 мл воды Р и перегоняют, собирая около 25 мл дистиллята, который используют для идентификации С. Оставшуюся в перегонной колбе жидкость подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной Р. Образуется осадок белого цвета, который промывают водой Р и высушивают в вакууме. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 121°C до 124°C.

**С.** К дистилляту, полученному в идентификации В, прибавляют 2,5 г калия перманганата Р, 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р, кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин, охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной Р. Образуется белый осадок, который промывают водой Р и высушивают в вакууме. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 121°C до 124°C.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Кислотность.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте Р, доводят до объема 10 мл этим же растворителем и прибавляют раствор фенолфталеина Р в качестве индикатора. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

**Относительная плотность** (2.2.5). От 1,118 до 1,122.

**Показатель преломления** (2.2.6). От 1,568 до 1,570.

**Температура затвердевания** (2.2.18). Не менее 17,0°C.

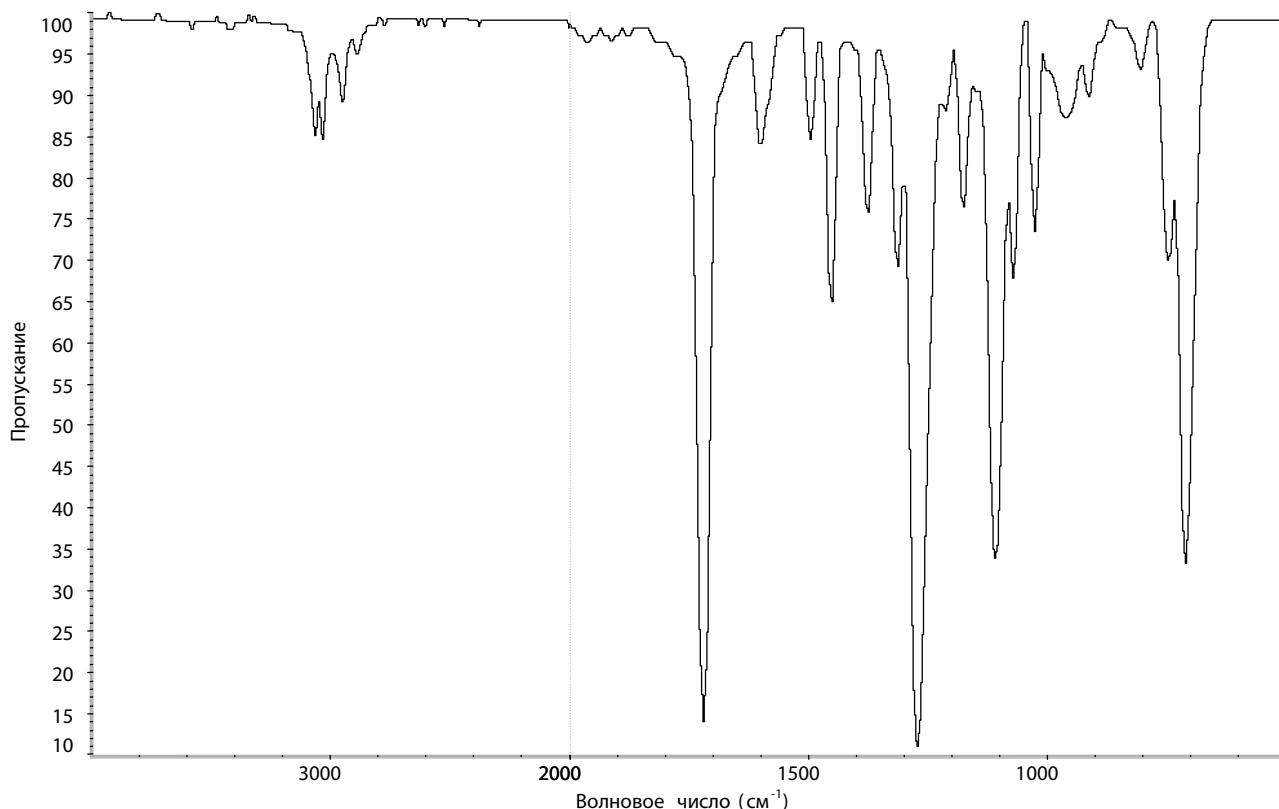


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО бензилбензоата.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Бензилбензоат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 2,000 г испытуемого образца прибавляют 50,0 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Горячий раствор титруют 0,5 М раствором кислоты хлористоводородной, используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового соответствует 106,1 мг  $C_{14}H_{12}O_2$ .

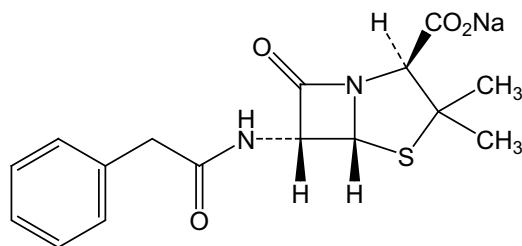
#### ХРАНЕНИЕ

В заполненном доверху воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН НАТРИЯ

*Benzylpenicillinum natricum*

**BENZYL PENICILLIN SODIUM**



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

М.м. 356,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бензилпенициллин натрия содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % натрия (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-(фенилацетил)-амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата в пересчете на сухое вещество.

Получают с использованием штаммов *Penicillium notatum* или родственных организмов или любым другим способом.

**# Антимикробная активность:** не менее 1600 ЕД/мг.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в жирных маслах и в вазелиновом масле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**Первая подлинность** (идентификация): А, D.  
**Вторая подлинность** (идентификация): В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО бензилпенициллина натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 25 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р.

**Раствор сравнения (а).** 25 мг ФСО бензилпенициллина натрия растворяют в 5 мл воды Р.

**Раствор сравнения (б).** 25 мг ФСО бензилпенициллина натрия и 25 мг ФСО феноксиметилпенициллина калия растворяют в 5 мл воды Р.

**Пластика.** ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного Р.

**Подвижная фаза:** смешивают 30 объемов ацетона Р с 70 объемами раствора 154 г/л аммония ацетата Р, предварительно доведенного до pH 5,0 кислотой уксусной ледяной Р.

**Наносимый объем пробы:** 1 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку выдерживают в парах йода до появления пятен и просматривают при дневном свете.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм, увлажняют 0,05 мл воды Р, прибавляют 2 мл раствора формальдегида в серной кислоте Р и перемешивают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдерживают на водяной бане в течение 1 мин. Появляется красновато-коричневое окрашивание.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**# Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р.

**# Прозрачность** (2.2.1). Раствор S сразу же после приготовления должен быть прозрачным.

**# Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_7$ .

**pH (2.2.3).** От 5,5 до 7,5. 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Удельное оптическое вращение (2.2.7).** От +285 до +310 в пересчете на сухое вещество. 0,500 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Оптическая плотность (2.2.25).** 90,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Измеряют оптическую плотность раствора при 325 нм, 280 нм и в максимуме поглощения при 264 нм; при необходимости раствор разводят для измерения оптической плотности при 264 нм. Оптическая плотность при 325 нм и 280 нм не должна превышать 0,10; оптическая плотность в максимуме при 264 нм — от 0,80 до 0,88 в пересчете на неразведенный раствор (1,80 г/л). Определяют разрешающую способность спектрофотометра (2.2.25): отношение оптических плотностей должно быть не менее 1,7.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор (а).** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 80,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 50,0 мг ФСО бензилпенициллина натрия растворяют в воде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 10 мг ФСО бензилпенициллина натрия и 10 мг фенилуксусной кислоты *P* (примесь В) растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 4,0 мл раствора сравнения (а) доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: смешивают 10 объемов раствора 68 г/л калия дигирофосфата *P*, доведенного до pH 3,5 раствором 500 г/л кислоты фосфорной разведенной *P*, 30 объемов метанола *P* и 60 объемов воды *P*;

— подвижная фаза В: смешивают 10 объемов раствора 68 г/л калия дигирофосфата *P*, доведенного до pH 3,5 раствором 500 г/л кислоты фосфорной разведенной *P*, 40 объемов воды *P* и 50 объемов метанола *P*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0 — $t_R$	70	30
$t_R$ — ( $t_R$ + 20)	70 → 0	30 → 100
( $t_R$ + 20) — ( $t_R$ + 35)	0	100
( $t_R$ + 35) — ( $t_R$ + 50)	70	30

$t_R$  — время удерживания бензилпенициллина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

— скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 225 нм;

— объем вводимой пробы: по 20 мкл растворов сравнения (б) и (с) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; 20 мкл испытуемого раствора (б) хроматографируют согласно программе градиента; 20 мкл воды *P* хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

— разрешение: не менее 6,0 между пиками примеси В и бензилпенициллина; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 1 %): на хроматограмме испытуемого раствора (б) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

**2-Этилгексановая кислота (2.4.28).** Не более 0,5 % (м/м).

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

**Бактериальные эндотоксины (2.6.14, метод Е).** Менее 0,16 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Пирогенность (2.6.8).** Испытуемый образец должен быть апиrogenным. Тест-доза — 10000 ЕД в 1 мл воды для инъекций *P* на 1,0 кг массы тела кролика, внутривенно.

Испытание «Пирогенность» проводят в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

**# Стерильность (2.6.1).** Бензилпенициллин натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. При посеве на пи-

тательные среды используют метод мембранной фильтрации.

**# Аномальная токсичность** (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-доза — 5000 ЕД на мышь в 0,5 мл воды для инъекций *P*, внутривенно. Срок наблюдения — 24 ч.

**# Антимикробная активность** (2.7.2, метод А). Не менее 1600 ЕД/мг в пересчете на сухое вещество.

**# Остаточные растворители** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси» со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *подвижная фаза*: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

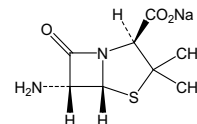
Содержание  $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$  в процентах рассчитывают с учетом содержания бензилпенициллина натрия в *ФСО бензилпенициллина натрия*.

#### ХРАНЕНИЕ

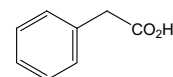
В воздухонепроницаемом контейнере.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

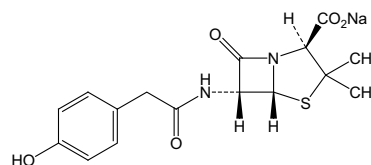
#### ПРИМЕСИ



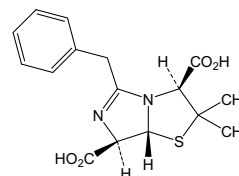
А. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



В. Фенилуксусная кислота.



С. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[4-Гидроксифенил)ацетил]-амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.



Д. (3*S*,7*R*,7*aR*)-5-Бензил-2,2-диметил-2,3,7,7а-тетрагидроимидазо[5,1-*b*]тиазол-3,7-дикарбоновая кислота (пениллиновая кислота бензилпенициллина).

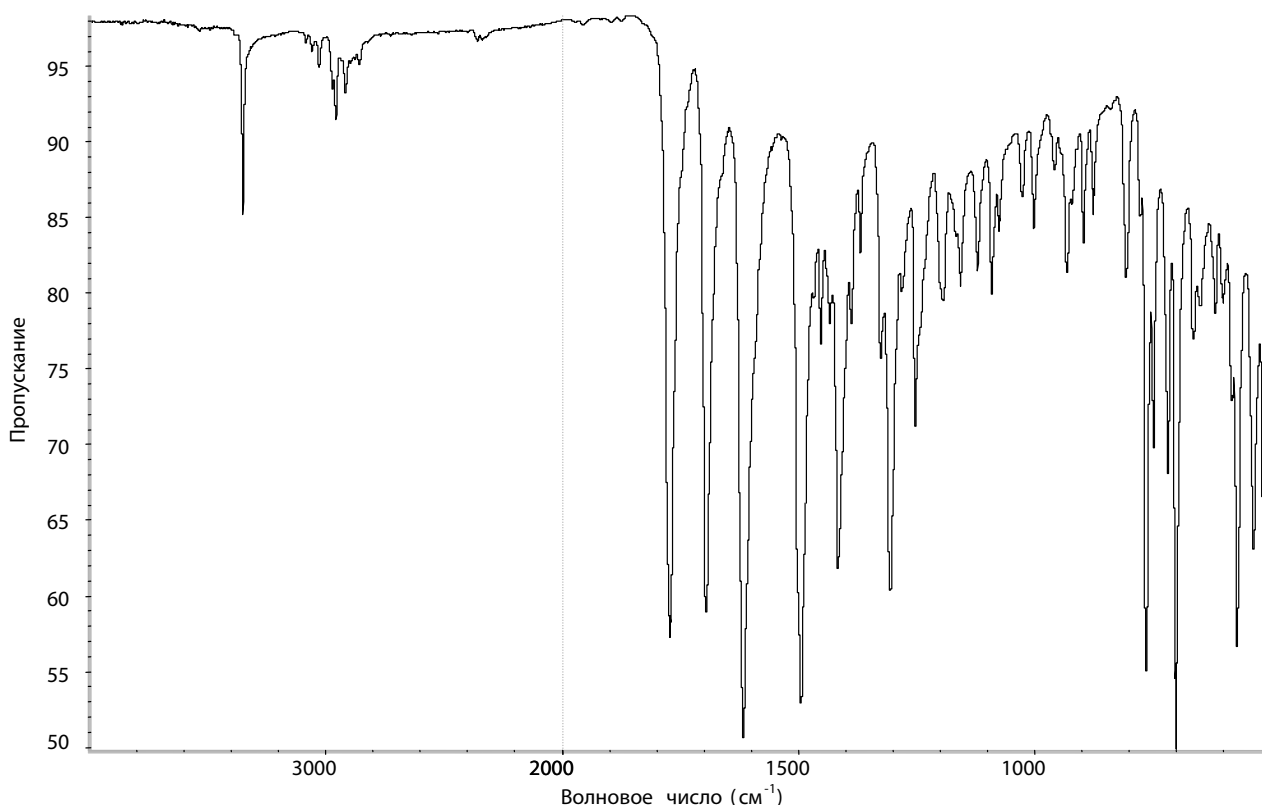
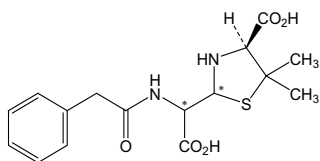
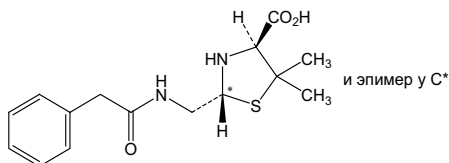


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания *ФСО бензилпенициллина натрия*.



Е. (4S)-2-[(Фенилацетил)амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоиновые кислоты бензилпенициллина).

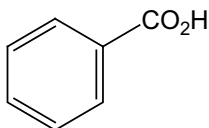


Ф. (2RS,4S)-2-[[[(Фенилацетил)амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пениллоиновые кислоты бензилпенициллина).

## БЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА

*Acidum benzoicum*

**BENZOIC ACID**



$C_7H_6O_2$

**М.м. 122,1**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бензойная кислота содержит не менее 99,0% и не более 100,5% бензолкарбоновой кислоты.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Слегка гигроскопичен.

Малорастворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в 96% спирте и в жирных маслах.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Температура плавления (2.2.14). от 121°C до 124°C.

**В.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на бензоаты (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Обугливающиеся вещества.** 0,5 г испытуемого образца растворяют при встряхивании в 5 мл кислоты серной Р и выдерживают в течение

5 мин. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>5</sub> (2.2.2, метод I).

**Окисляющиеся вещества.** 0,2 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кипящей воды Р, охлаждают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной Р и 0,2 мл 0,02 М раствора калия перманганата. Розовая окраска раствора должна сохраняться в течение не менее 5 мин.

**Галогенопроизводные и галогениды.** Не более 0,03% (300 ppm). Вся используемая посуда должна быть свободна от хлоридов. Для этого посуду выдерживают в течение ночи в растворе 500 г/л кислоты азотной Р, промывают водой Р и хранят погруженной в воду Р. Рекомендуется использовать отдельную стеклянную посуду исключительно для данного испытания.

**Раствор (а).** 6,7 г испытуемого образца растворяют в смеси из 40 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 50 мл 96% спирта Р и доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 7,5 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и 0,125 г никель-алюминиевого сплава Р и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют в мерную колбу вместимостью 25 мл, промывая тремя порциями по 2 мл 96% спирта Р. Фильтрат и промывную жидкость доводят водой Р до объема 25,0 мл. Полученный раствор используют для приготовления раствора А.

**Раствор (б).** Готовят аналогично раствору (а) но без испытуемого образца. Полученный раствор используют для приготовления раствора В.

В четыре мерные колбы вместимостью 25 мл помещают по отдельности 10 мл раствора (а), 10 мл раствора (б), 10 мл эталонного раствора хлорида (8 ppm Cl) Р (используют для приготовления раствора С) и 10 мл воды Р. В каждую колбу прибавляют по 5 мл раствора железа (III) аммония сульфата Р5, перемешивают, прибавляют по каплям при перемешивании по 2 мл кислоты азотной Р, по 5 мл раствора ртути (II) тиоцианата Р и встряхивают. Доводят содержимое каждой мерной колбы водой Р до объема 25,0 мл. Полученные растворы выдерживают в водяной бане при температуре 20°C в течение 15 мин.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора А, используя раствор В в качестве компенсационного раствора, и оптическую плотность раствора С, используя раствор, полученный из 10 мл воды Р, в качестве компенсационного раствора. Оптическая плотность раствора А не должна превышать оптическую плотность раствора С.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод В). Не более 0,001% (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием смеси из 5 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р и 5 мл 96% спирта Р.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Бензойная кислота в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

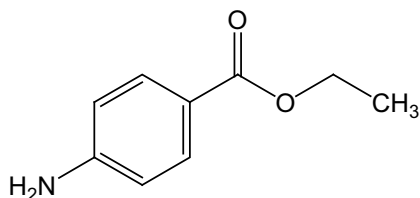
0,200 г испытуемого образца растворяют в 20 мл 96% спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до изменения окраски раствора от желтой до фиолетово-красной, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолового красного *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 12,21 мг  $C_9H_{11}NO_2$ .

### БЕНЗОКАИН (# АНЕСТЕЗИН)

*Benzocainum*

**BENZOCAINE**



$C_9H_{11}NO_2$

М.м. 165,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бензокаин содержит не менее 99,0% и не более 101,0% этил-4-аминобензоата в пересчете на сухое вещество.

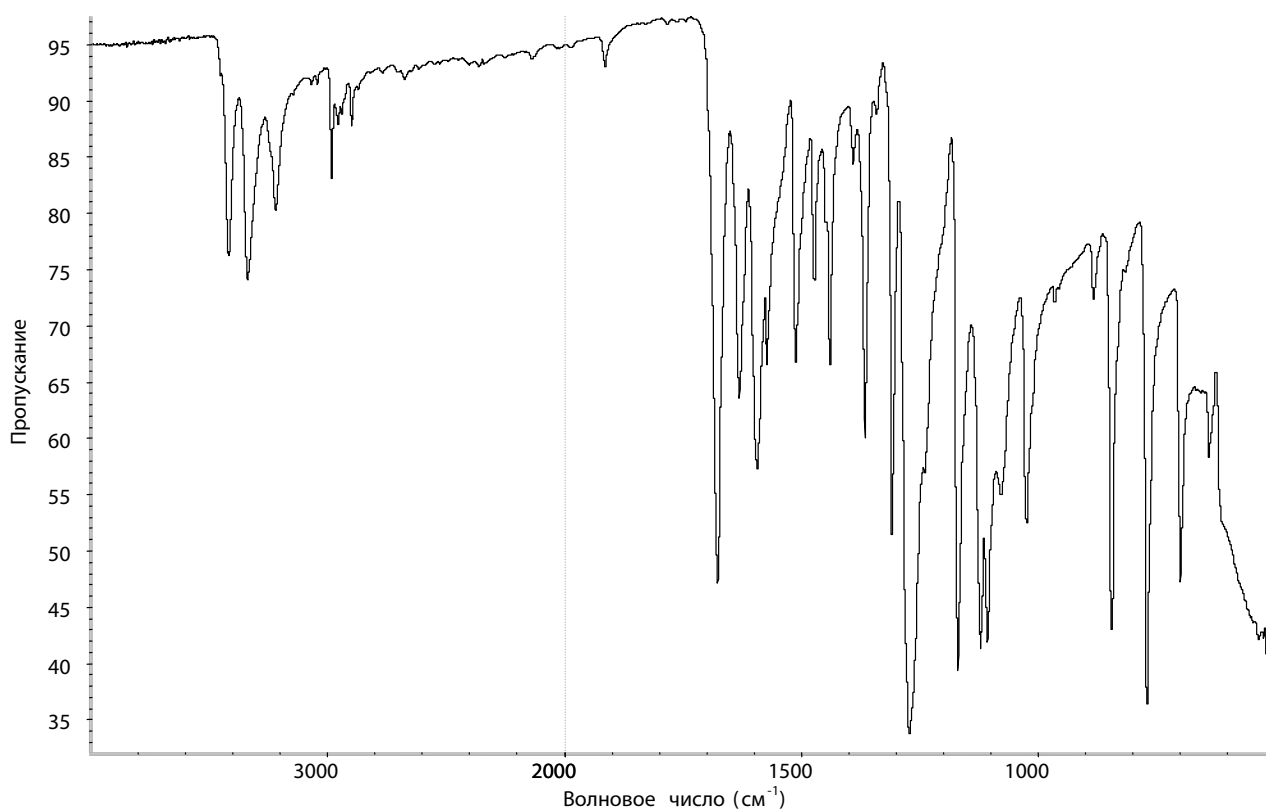


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО бензокаина.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *A, B*.

Вторая идентификация: *A, C, D*.

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 89°C до 92°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бензокаина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** 50 мг испытуемого образца помещают в пробирку и прибавляют 0,2 мл раствора 500 г/л хрома (VI) оксида *P*. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленной смесью из равных объемов раствора 50 г/л натрия нитропруссиды *P* и раствора 200 г/л пиперазина гидрата *P*, и осторожно кипятят в течение не менее 30 с. На фильтровальной бумаге появляется синее окрашивание.

**D.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 2 мл полученного раствора дают реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность**. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96% спирта P, предварительно нейтрализованного по раствору фенолфталеина P (0,05 мл), и прибавляют 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, P. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 M раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,00 г испытуемого образца сушат в вакууме.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Бензокаин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на все питательные среды проводят из разведения 1:100.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

0,400 г испытуемого образца растворяют в смеси из 25 мл кислоты хлористоводородной P и 50 мл воды P и проводят определение аминного азота в соединениях, которые содержат первичную ароматическую аминогруппу (2.5.8).

1 мл 0,1 M раствора натрия нитрита соответствует 16,52 мг  $C_9H_{11}NO_2$ .

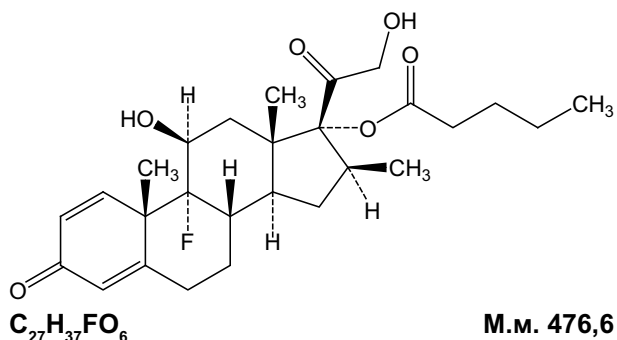
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### БЕТАМЕТАЗОНА ВАЛЕРИАТ

*Betamethasoni valeras*

#### BETAMETHASONE VALERATE



#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бетаметазона валериат содержит не менее 97,0% и не более 103,0% 9-фтор-11β,21-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-

диен-17-илпентаноата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легкорастворим в ацетоне и в метилхлориде, растворим в 96% спирте.

Температура плавления: около 192°C (с разложением).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: C, D.

Вторая идентификация: A, B, E, F, G.

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 10,0 мг испытуемого образца растворяют в этаноле P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора помещают в пробирку, прибавляют 10,0 мл раствора фенолгидразина в кислоте серной P, пробирку закрывают стеклянной пробкой, содержимое перемешивают, нагревают на водяной бане при температуре 60°C в течение 20 мин и быстро охлаждают. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 419 нм — не более 0,10.

**C.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бетаметазона 17-валериата # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО бетаметазона 17-валериата растворяют по отдельности в минимальном количестве хлороформа P и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**D.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 объема метанола P и 9 объемов метилхлорида P и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (a). 10 мг ФСО бетаметазона 17-валериата растворяют в смеси из 1 объема метанола P и 9 объемов метилхлорида P и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 5 мг ФСО бетаметазона 21-валериата растворяют в смеси из 1 объема метанола P и 9 объемов метилхлорида P, доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей и затем доводят раствором сравнения (a) до объема 10 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> P.

Подвижная фаза: к смеси из 15 объемов эфира P и 77 объемов метилхлорида P при-



бавляют смесь из 1,2 объема воды *P* и 8 объемов метанола *P*.

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление *A*: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты *A*: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (*a*).

Проявление *B*: пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым *P*, нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Результаты *B*: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (*a*).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (*b*):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Е.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (*a*). 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* при

слабом нагревании и доводят до объема 5 мл этим же растворителем. Этот же раствор используют для приготовления испытуемого раствора (*b*). 2 мл полученного раствора доводят метилхлоридом *P* до объема 10 мл.

Испытуемый раствор (*b*). 2 мл раствора, полученного при приготовлении испытуемого раствора (*a*), помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного *P* и немедленно пропускают струю азота через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают притертой пробкой, нагревают на водяной бане при температуре 45°C, защищая раствор от света, в течение 3 ч и охлаждают.

Раствор сравнения (*a*). 25 мг ФСО бетаметазона 17-валериата растворяют в метаноле *P* при слабом нагревании и доводят до объема 5 мл этим же растворителем. Этот же раствор используют для приготовления раствора сравнения (*b*). 2 мл полученного раствора доводят метилхлоридом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (*b*). 2 мл раствора, полученного при приготовлении раствора сравнения (*a*), помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного *P* и немедленно пропускают струю азота через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают притертой пробкой, нагревают на водяной бане при температуре 45°C, защищая раствор от света, в течение 3 ч и охлаждают.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

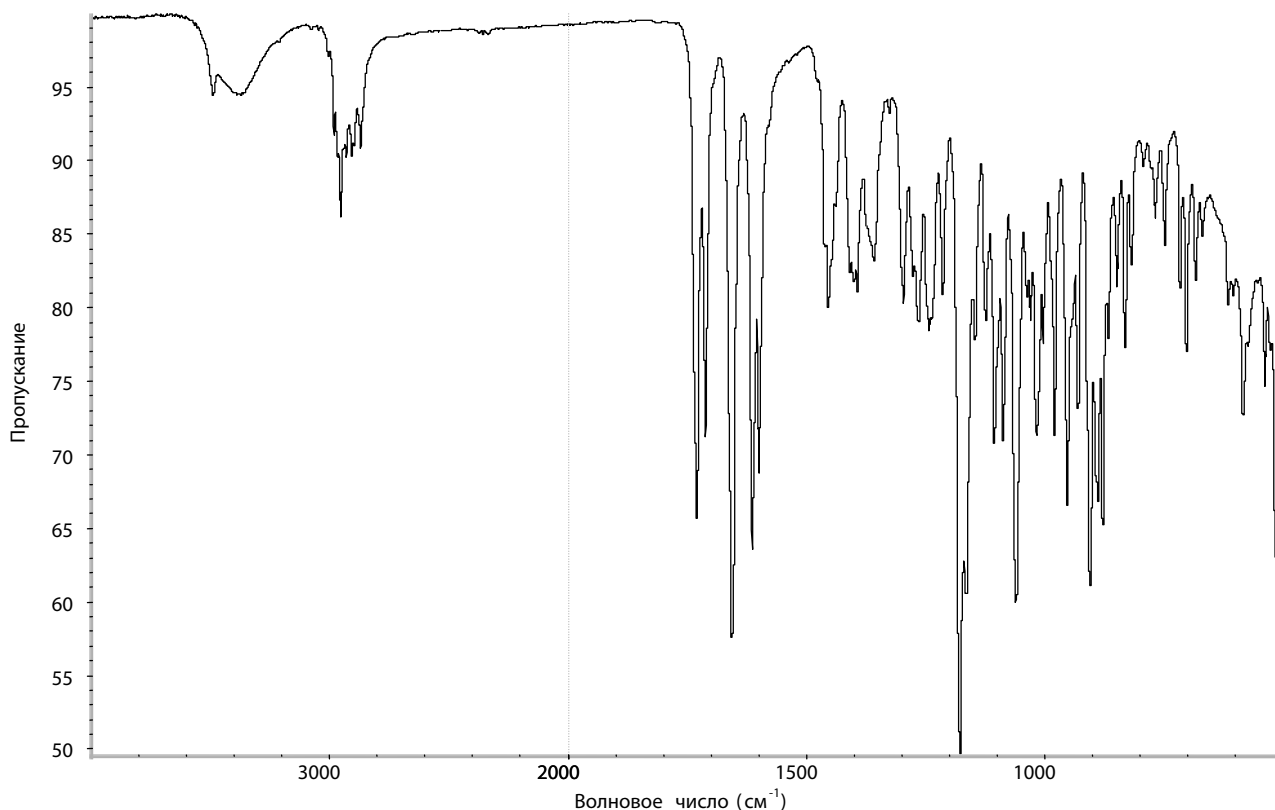


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО бетаметазона 17-валериата.

**Подвижная фаза:** к смеси из 15 объемов эфира *P* и 77 объемов метилхлорида *P* прибавляют смесь из 1,2 объема воды *P* и 8 объемов метанола *P*.

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление А:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты А:** на хроматограммах испытуемых растворов обнаруживаются основные пятна, соответствующие по расположению и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения.

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым *P*, нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты В:** на хроматограммах испытуемых растворов обнаруживаются основные пятна, соответствующие по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения. Значения  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b) заметно ниже значений  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

**Г.** 2 мг испытуемого образца прибавляют к 2 мл кислоты серной *P* и встряхивают до полного растворения. В течение 5 мин появляется насыщенное красновато-коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды *P* и перемешивают. Окраска исчезает, а раствор становится прозрачным.

**Г.** 5 мг испытуемого образца смешивают с 45 мг оксида магния тяжелого *P* и сжигают в тигле до получения почти белого остатка (обычно менее 5 мин). Охлаждают, прибавляют 1 мл воды *P*, 0,05 мл раствора фенолфталеина *P* и 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* до обесцвечивания раствора. Фильтруют. 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют к свежеприготовленной смеси из 0,1 мл раствора ализарина *S P* и 0,1 мл раствора цирконила нитрата *P* и перемешивают. Через 5 мин окраску раствора сравнивают с контрольным раствором, приготовленным аналогичным способом. Окраска испытуемого раствора желтая, а контрольного раствора — красная.

## ИСПЫТАНИЯ

### Удельное оптическое вращение (2.2.7).

От +75 до +82 в пересчете на сухое вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в ди-

оксане *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Раствор А.** К 1000 мл подвижной фазы прибавляют 1 мл кислоты уксусной ледяной *P* и тщательно перемешивают.

**Испытуемый раствор.** 62,5 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 2 мг ФСО бета-метазона 17-валериата и 2 мг ФСО бета-метазона 21-валериата растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смешивают 350 мл воды *P* с 600 мл ацетонитрила *P*, выдерживают до установления равновесия, доводят объем раствора водой *P* до объема 1000 мл и снова перемешивают;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время установления равновесия: не менее 45 мин;

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания бета-метазона 17-валериата.

**Время удерживания пиков** (раствор сравнения (a)): бета-метазона 17-валериат — около 7 мин; бета-метазона 21-валериат — около 9 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (a):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками бета-метазона 17-валериата и бета-метазона 21-валериата; при необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,75 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b), и площадь не более чем одного из таких пиков может превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1 %);

– сумма примесей (не более 3,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,5-кратную площадь

основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,025 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Бетаметазона валериат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:10, на питательную среду № 2 — из разведения 1:20.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50,0 мг испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 50,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 240 нм.

Содержание  $C_{27}H_{37}FO_6$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 325.

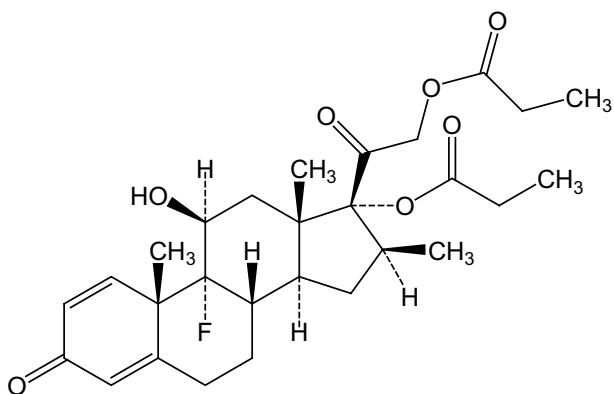
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ

*Betamethasoni dipropionas*

**BETAMETHASONE DIPROPIONATE**



$C_{28}H_{37}FO_7$

М.м. 504,6

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бетаметазона дипропионат содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % 9-фтор-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диокспрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропионата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и в метилхлориде, умеренно растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *B, C*.

Вторая идентификация: *A, D, E, F*.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 10,0 мг испытуемого образца растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора помещают в пробирку, прибавляют 10,0 мл раствора фенилгидразина в кислоте серной *P*, пробирку закрывают стеклянной пробкой, содержимое перемешивают, нагревают на водяной бане при температуре 60°C в течение 20 мин и немедленно охлаждают. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 419 нм — не более 0,10.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бетаметазона дипропионата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 объема метанола *P* и 9 объемов метилхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (a). 10 мг ФСО бетаметазона дипропионата растворяют в смеси из 1 объема метанола *P* и 9 объемов метилхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 10 мг ФСО дезоксикортиона ацетата растворяют в смеси из 1 объема метанола *P* и 9 объемов метилхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей. 5 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (a) до объема 10 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

Подвижная фаза: к смеси из 15 объемов эфира *P* и 77 объемов метилхлорида *P* прибавляют смесь из 1,2 объема воды *P* и 8 объемов метанола *P*.

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление *A*: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты *A*: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым *Р*, нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты В:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Д. Тонкослойная хроматография (2.2.27).**

**Испытуемый раствор (а).** 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *Р* при слабом нагревании и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор А). 2 мл полученного раствора доводят метилхлоридом *Р* до объема 10 мл.

**Испытуемый раствор (b).** 2 мл раствора А помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного *Р* и немедленно пропускают струю азота *Р* через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают притертой пробкой, нагревают на водяной бане при температуре 45°C, защищая раствор от света, в течение 2 ч и охлаждают.

**Раствор сравнения (а).** 25 мг ФСО бетаметазона дипропионата растворяют в метаноле *Р* при слабом нагревании и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор В). 2 мл полученного раствора доводят метилхлоридом *Р* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (b).** 2 мл раствора В помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного *Р* и немедленно пропускают струю азота через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают притертой пробкой, нагревают на водяной бане при температуре 45°C, защищая раствор от света, в течение 2 ч и охлаждают.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *Р*.

**Подвижная фаза:** к смеси из 15 объемов эфира *Р* и 77 объемов метилхлорида *Р* прибавляют смесь из 1,2 объема воды *Р* и 8 объемов метанола *Р*.

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление А:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты А:** основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения.

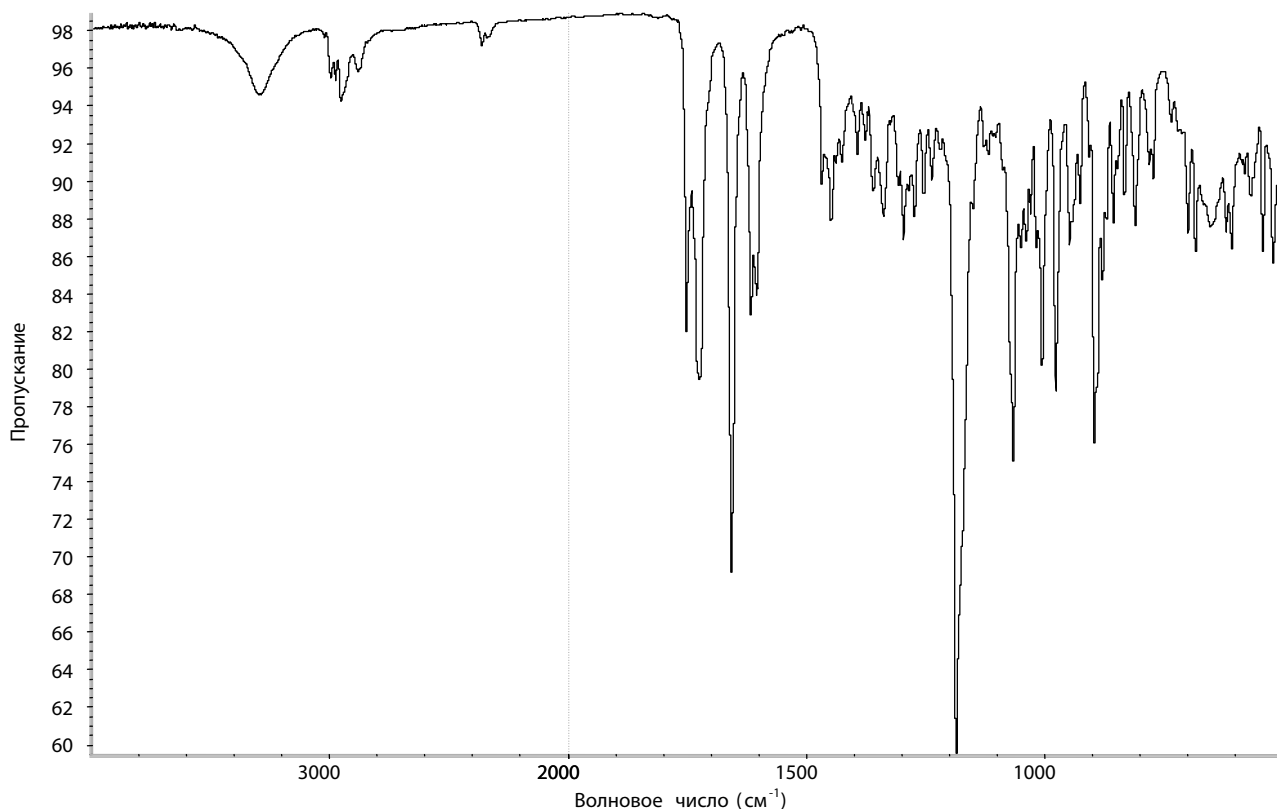


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО бетаметазона дипропионата.

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым Р, нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты В:** основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения. Значения  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b) заметно ниже значений  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

**Е.** 2 мг испытуемого образца прибавляют к 2 мл кислоты серной Р и встряхивают до полного растворения. В течение 5 мин появляется насыщенное красновато-коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды Р и перемешивают. Окраска раствора исчезает, и раствор становится прозрачным.

**Е.** 5 мг испытуемого образца смешивают с 45 мг магнезия оксида тяжелого Р и сжигают в тигле до получения почти белого остатка (обычно менее 5 мин). Охлаждают, прибавляют 1 мл воды Р, 0,05 мл раствора фенолфталеина Р1 и 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р до обесцвечивания раствора. Фильтруют. 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют к свежеприготовленной смеси из 0,1 мл раствора ализарина S Р и 0,1 мл раствора цирконила нитрата Р и перемешивают. Через 5 мин окраску раствора сравнивают с контрольным раствором, приготовленным аналогичным способом. Окраска испытуемого раствора желтая, а контрольного раствора — красная.

## ИСПЫТАНИЯ

**Удельное оптическое вращение (2.2.7).** От +63 до +70 в пересчете на сухое вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в диоксане Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 62,5 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 2,5 мг ФСО бетаметазона дипропионата и 2,5 мг ФСО беклометазона дипропионата безводного растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смешивают 350 мл воды Р с 600 мл ацетонитрила Р, выдерживают до установления равновесия, доводят объем раствора водой Р до объема 1000 мл и снова перемешивают;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время установления равновесия: не менее 45 мин;

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания бетаметазона дипропионата.

**Время удерживания пиков** (раствор сравнения (a)): бетаметазона дипропионат — около 9 мин, беклометазона дипропионат — около 10,7 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (a):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками бетаметазона дипропионата и беклометазона дипропионата. При необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь: на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,75 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1,5%) и площадь не более одного из таких пиков может превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1%);

– сумма примесей (не более 2,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,25-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,025 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 1,0%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Бетаметазона дипропионат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:10, посев на питательную среду № 2 — из разведения 1:20.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50,0 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте Р и доводят до объема 100,0 мл

этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 50,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 240 нм.

Содержание  $C_{28}H_{37}FO_7$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 305.

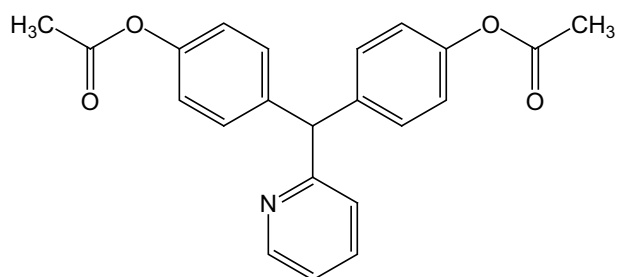
#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## БИСАКОДИЛ

*Bisacodylum*

**BISACODYL**



$C_{22}H_{19}NO_4$

М.м. 361,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бисакодил содержит не менее 98,0% и не более 101,0% 4,4'-(пиридин-2-илметилени)дифенилдиацетата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96% спирте, растворяется в разведенных минеральных кислотах.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *C*.

Вторая идентификация: *A*, *B*, *D*.

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 131°C до 135°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 10,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 6 г/л калия гидроксида *P* в метаноле *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят раствором 6 г/л калия гидроксида *P* в метаноле *P* до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 220 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 248 нм.

*Плечо:* при 290 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 632 до 672.

**C.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО бисакодила # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО бисакодила растворяют по отдельности в хлороформе *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**D.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 20 мг испытуемого образца растворяют в ацетоне *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 20 мг ФСО бисакодила растворяют в ацетоне *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> *P*.

*Подвижная фаза:* метилэтилкетон *P* — ксилол *P* (50:50, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе, при необходимости нагревают при температуре от 100°C до 105°C.

*Проявление:* пластинку опрыскивают смесью из равных объемов 0,05 *M* раствора йода и кислоты серной разведенной *P*.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность или щелочность.** К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, встряхивают, нагревают до кипения, охлаждают и фильтруют. Прибавляют 0,2 мл 0,01 *M* раствора натрия гидроксида и 0,1 мл раствора метилового красного *P*. Появляется желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Смесь растворителей:* кислота уксусная ледяная *P* — ацетонитрил *P* — вода *P* (4:30:66, об/об).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в 25 мл ацетонитрила *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного

раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 2,0 мг ФСО бисакодила для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, D и Е) растворяют в 1,0 мл ацетонитрила Р и доводят смесью растворителей до объема 2,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 5,0 мг ФСО бисакодила для идентификации пика (содержит примесь F) растворяют в 2,5 мл ацетонитрила Р и доводят смесью растворителей до объема 5,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: смесь из 45 объемов ацетонитрила Р и 55 объемов раствора 1,58 г/л аммония формиата Р, доведенного до pH 5,0 кислотой муравьиной безводной Р;
- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 265 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 3,5-кратное время удерживания бисакодила.

*Идентификация пиков примесей:* идентифицируют пики примесей А, В, С, D и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бисакодила для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное удерживание* (по отношению к бисакодилу; время удерживания — около 13 мин): примесь А — около 0,2; примесь В — около 0,4; примесь С — около 0,45; примесь D — около 0,8; примесь Е — около 0,9; примесь F — около 2,6.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

– коэффициент разделения пиков: не менее 1,5 ( $H_p$  — высота пика примеси Е относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси Е и бисакодила).

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 0,7):

- примеси А, В (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А и В, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- примеси С, Е (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С и Е, не должны превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- примесь D (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

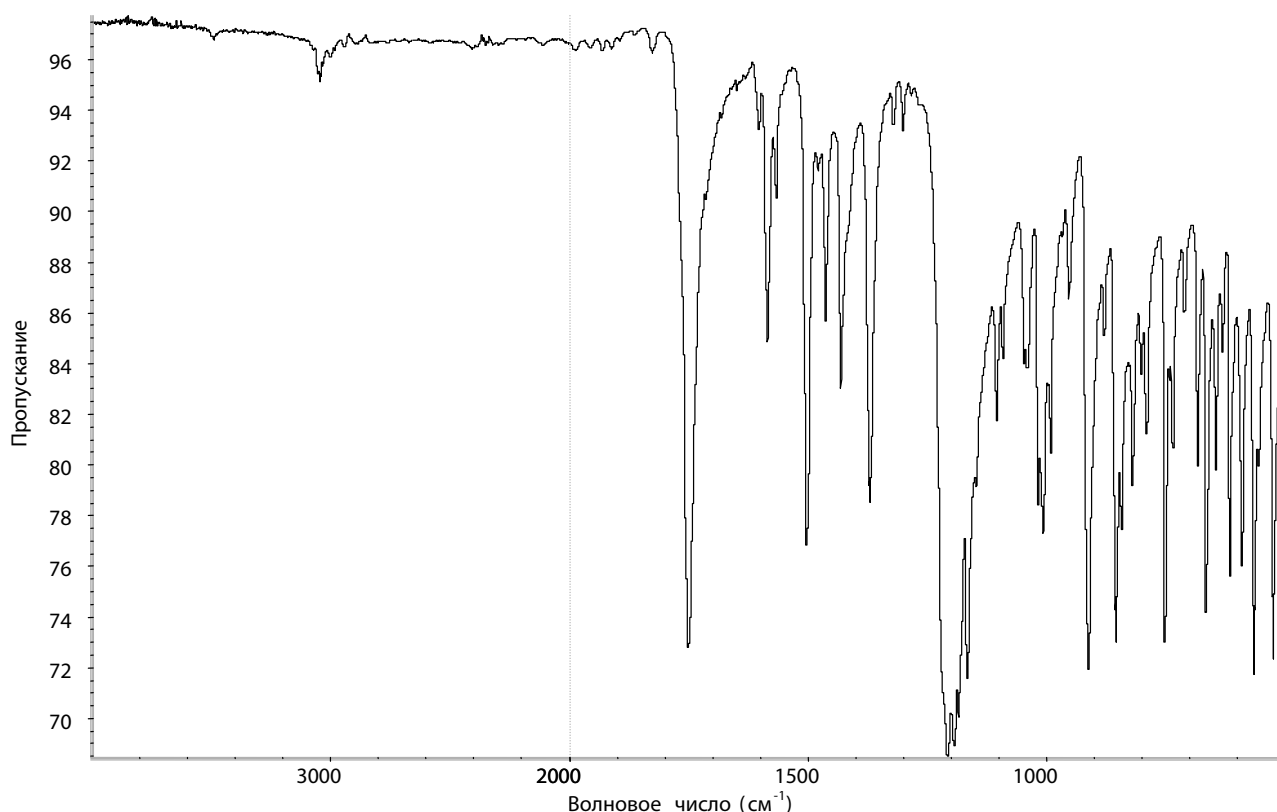


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО бисакодила.





Раствор сравнения (b). Содержимое контейнера ФСО бисопролола для проверки пригодности хроматографической системы метода А (содержит примеси А, В и Е) растворяют в 1,0 мл подвижной фазы А.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 10 объемов ацетонитрила Р1 смешивают с 90 объемами раствора, содержащего 0,4 мл/л триэтиламина Р1 и 3,12 г/л натрия дигирофосфата Р, предварительно доведенного до pH 4,2 кислотой фосфорной разведенной Р;

– подвижная фаза В: 25 объемов раствора, содержащего 0,4 мл/л триэтиламина Р1 и 3,12 г/л натрия дигирофосфата Р, предварительно доведенного до pH 4,2 кислотой фосфорной разведенной Р, смешивают с 75 объемами ацетонитрила Р1;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—40	95 → 10	5 → 90
40—45	10	90
45—50	10 → 95	90 → 5
50—60	95	5

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;  
– спектрофотометрический детектор, длина волны 225 нм;  
– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бисопролола для проверки пригодности хроматографической системы метода А.

Относительное удерживание (по отношению к бисопрололу; время удерживания — около 14,5 мин): примесь А — около 0,25; примесь G — около 1,05; примесь В — около 1,1; примесь Е — около 1,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками бисопролола и примеси В.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примесь Е (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси Е, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и Е, не должна

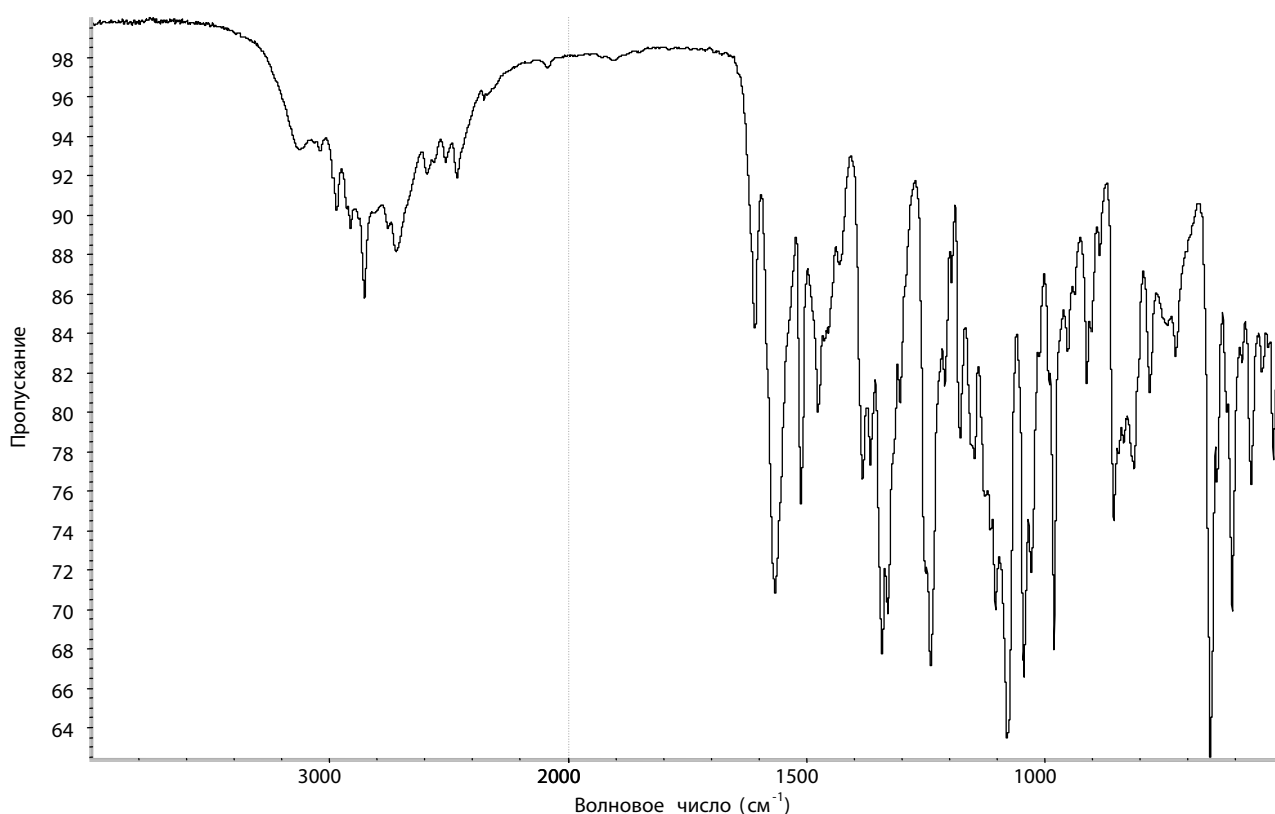


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО бисопролола фумарата.

превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %); не учитывают пик фумаровой кислоты и пик примеси G.

**В. Примесь G.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Смесь растворителей.* Ацетонитрил P1 — вода для хроматографии P (20:80, об/об).

*Испытуемый раствор.* 25 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* Содержимое контейнера ФСО бисопролола для проверки пригодности хроматографической системы метода В (содержит примеси А и G) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 10 г/л кислоты фосфорной P;

– подвижная фаза В: раствор 10 г/л кислоты фосфорной P в ацетонитриле P1;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—35	90 → 20	10 → 80
35—40	20 → 90	80 → 10
40—50	90	10

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 225 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

*Идентификация пиков примесей:* идентифицируют пики примесей А и G, используя хроматограмму раствора сравнения (б) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бисопролола для проверки пригодности хроматографической системы метода В.

*Относительное удерживание* (по отношению к бисопрололу; время удерживания — около 13,4 мин): примесь А — около 0,4; примесь G — около 1,02; примесь Е — около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

– *коэффициент разделения пиков:* не менее 2,5 ( $H_p$  — высота пика примеси G относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси G и бисопролола).

*Предельное содержание примесей:*

– *примесь G* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примесь А* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и G, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %); не учитывают пик фумаровой кислоты и пик примеси Е.

**Вода** (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Бисопролола фумарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной P и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 38,35 мг ( $C_{18}H_{31}NO_{4/2}$ )  $C_4H_4O_4$ .

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

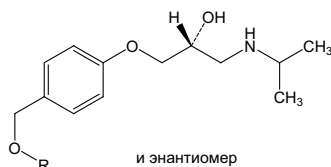
## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, Е, G.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*):

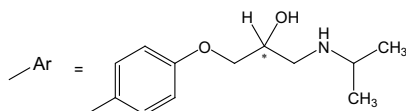
– определяемые по методу А: В, С, D, F;

– определяемые по методу В: В, K, L, N, Q, R, S, T, U.



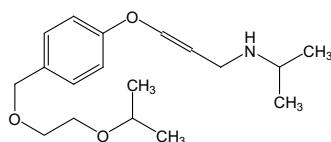
A. R = H: (RS)-1-(4-Гидроксиметилфенокси)-3-изопропиламинопропан-2-ол.

B. R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>: (RS)-1-Изопропиламино-3-[4-(2-пропоксиэтоксиметил)фенокси]пропан-2-ол.

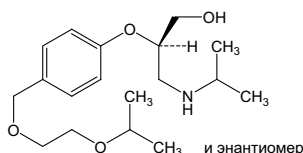


C. Ar-CH<sub>2</sub>-Ar: (RS)-1-[4-[4-(2-Гидрокси-3-изопропиламинопропокси)бензил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.

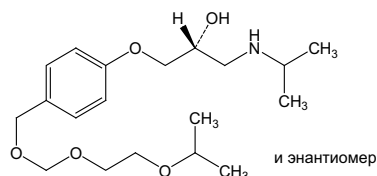
D. Ar-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-Ar: (RS)-1-[4-[4-(2-Гидрокси-3-изопропиламинопропокси)бензил]оксиметил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.



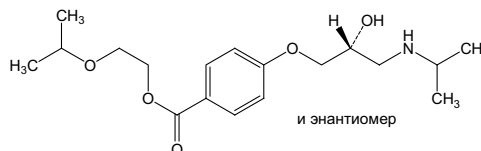
E. (EZ)-[3-[4-(2-Изопропоксиэтоксиметил)фенокси]аллил]изопропиламин.



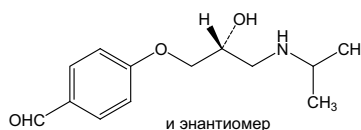
F. (RS)-2-[4-(2-Изопропоксиэтоксиметил)фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.



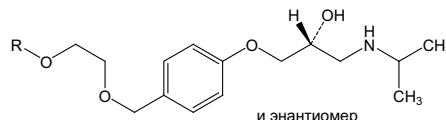
G. (2RS)-1-[4-[(2-Изопропоксиэтоксиметокс]метил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.



K. 2-Изопропоксиэтил-4-[(2RS)-2-гидрокси-3-(изопропиламино)пропил]окс]бензоат.

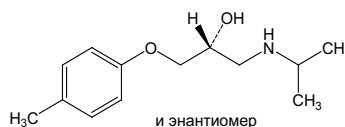


L. 4-[(2RS)-2-Гидрокси-3-(изопропиламино)пропил]окс]бензальдегид.

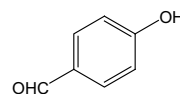


N. R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: (2RS)-1-[4-[(2-Этоксизетокси)метил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.

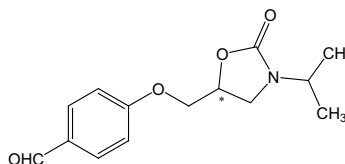
Q. R = CH<sub>3</sub>: (2RS)-1-(Изопропиламино)-3-[4-(2-метоксизетокси)метил]фенокси]пропан-2-ол.



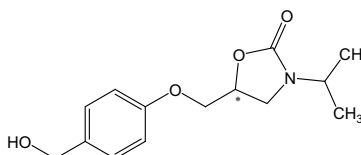
R. (2RS)-1-(Изопропиламино)-3-(4-метилфенокси)пропан-2-ол.



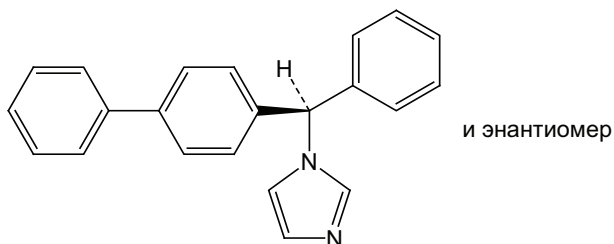
S. 4-Гидроксибензальдегид.



T. 4-[(3-Изопропил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метокс]бензальдегид.



U. 5-[4-(Гидроксиметил)фенокси]метил]-3-изопропил-1,3-оксазолидин-2-он.

**БИФОНАЗОЛ***Bifonazolum***BIFONAZOLE** $C_{22}H_{18}N_2$ **М.м. 310,4****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Бифоназол содержит не менее 98,0% и не более 100,5% 1-[(*RS*)-(бифенил-4-ил)фенилметил]-1*H*-имидазола в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО бифоназола # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО бифоназола растворяют

по отдельности в минимальном количестве 2-пропанола *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -0,10 до +0,10. 0,20 г испытуемого образца растворяют в 20,0 мл метанола *P*.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Буферный раствор pH 3,2.* 2,0 мл кислоты фосфорной *P* смешивают с водой *P*, разводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем и доводят триэтиламино *P* до pH 3,2 (2.2.3).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 25 мл ацетонитрила *P* и доводят буферным раствором pH 3,2 до объема 50,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 0,25 мл испытуемого раствора доводят буферным раствором pH 3,2 до объема 50,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 25,0 мг имидазола *P* (примесь С) растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 0,25 мл полученного раствора доводят буферным раствором pH 3,2 до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 5,0 мг ФСО бифоназола примеси В растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (d).* К 0,25 мл испытуемого раствора прибавляют 0,25 мл раствора сравнения (с) и доводят буферным раствором pH 3,2 до объема 50,0 мл.

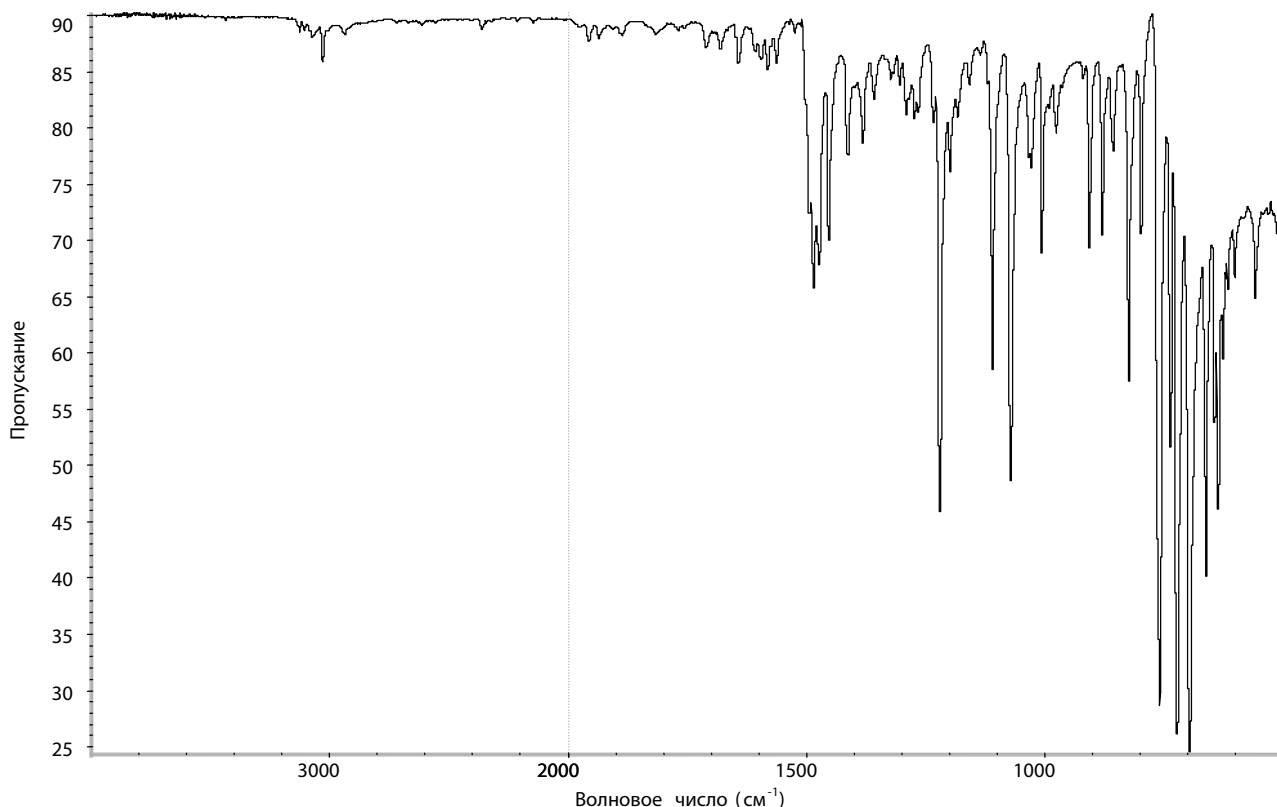


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО бифоназола.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: *ацетонитрил Р1* — буферный раствор pH 3,2 (20:80, об/об);

– подвижная фаза В: буферный раствор pH 3,2 — *ацетонитрил Р1* (20:80, об/об):

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—8	60	40
8—12	60 → 10	40 → 90
12—30	10	90
30—32	10 → 60	90 → 40
32—40	60	40
40 = 0	60	40

– *спектрофотометрический* детектор, длина волны 210 нм;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– объем вводимой пробы: 50 мкл;

Времена удерживания: примесь В — около 4 мин, бифоназол — около 4,5 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси В и бифоназола.

Предельное содержание примесей:

– примесь С (не более 0,25%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь В (не более 1,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В и С, не должна превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

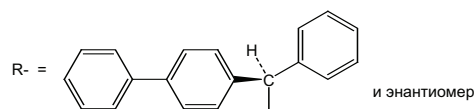
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Бифоназол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:10. Посев на питательную среду № 2 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к бифоназолу штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

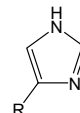
0,250 г испытуемого образца растворяют в 80 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 31,04 мг  $C_{22}H_{18}N_2$ .

#### ПРИМЕСИ



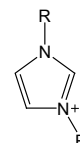
А. R-OH: (RS)-(Бифенил-4-ил)фенилметанол.



В. 4-[(RS)-(Бифенил-4-ил)фенилметил]-1H-имидазол.



С. 1H-Имидазол.



Д. 1,3-Бис[(бифенил-4-ил)фенилметил]-1H-имидазола ион.

## БОРНАЯ КИСЛОТА

*Acidum boricum*

**BORIC ACID**

$H_3BO_3$

М.м. 61,8

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Борная кислота содержит не менее 99,0% и не более 100,5%  $H_3BO_3$ .

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок, бесцветные блестящие жирные на ощупь пластинки либо белые или почти белые кристаллы.

Растворима в воде и в 96% спирте, легко-растворима в кипящей воде и в 85% глицерине.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 0,1 г испытуемого образца растворяют при осторожном нагревании в 5 мл *метанола Р*, прибавляют 0,1 мл *кислоты серной Р* и поджигают полученный раствор. Пламя имеет зеленую кайму.

**В.** Раствор *S*, приготовленный как указано в разделе «Испытания», обладает кислой реакцией (2.2.4).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 3,3 г испытуемого образца растворяют в 80 мл кипящей *воды дистиллированной Р*, охлаждают и доводят *водой*, свободной от углерода диоксида, *Р*, приготовленной из *воды дистиллированной Р*, до объема 100 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, *метод II*). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 3,8 до 4,8. Измеряют pH раствора *S*.

**Растворимость в 96% спирте.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кипящего 96% *спирта Р*. Полученный раствор по степени мутности не должен превышать эталон II (2.2.1) и должен быть бесцветным (2.2.2, *метод II*).

**Органические вещества.** Испытуемый образец не должен чернеть при непрерывном нагревании до красного каления.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,045% (450 ppm). 10 мл раствора *S* доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, *метод А*). Не более 0,0015% (15 ppm). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталонный раствор готовят с использованием смеси из 2,5 мл *эталонного раствора свинца* (2 ppm *Pb*) *Р* и 7,5 мл *воды Р*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Борная кислота в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 2 проводят из разведения 1:50, на питательные среды № 8 и № 11 — из разведения 1:100.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 100 мл *воды Р*, содержащей 15 г *маннита Р*, и титруют 1 *М* раствором *натрия*

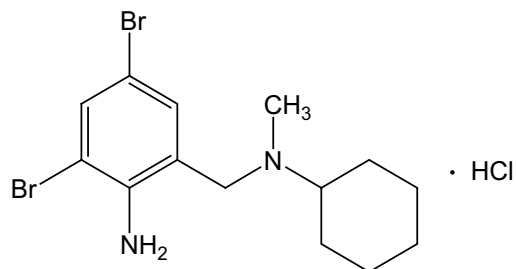
*гидроксида* до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл *раствора фенолфталеина Р*.

1 мл 1 *М* раствора *натрия гидроксида* соответствует 61,8 мг  $\text{H}_3\text{BO}_3$ .

## БРОМГЕКСИНА ГИДРОХЛОРИД

*Bromhexini hydrochloridum*

## BROMHEXINE HYDROCHLORIDE



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$

М.м. 412,6

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бромгексина гидрохлорид содержит не менее 98,5% и не более 101,5% *N*-(2-амино-3,5-дибромбензил)-*N*-метилциклогексанамина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте и в метиленхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, Е.

*Вторая идентификация:* В, С, D, Е.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* *ФСО бромгексина гидрохлорида* # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и *ФСО бромгексина гидрохлорида* растворяют по отдельности в минимальном количестве *метанола Р* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 20 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 20 мг *ФСО бромгексина гидрохлорида* растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* *ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> Р*.

*Подвижная фаза:* *кислота уксусная ледяная Р* — *вода Р* — *бутанол Р* (17:17:66, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 20 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 3/4 высоты пластинки.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** 25 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 мл *кислоты серной разведенной Р* и 50 мл *воды Р*, прибавляют 2 мл *метиленхлорида Р* и 5 мл *раствора хлорамина Р* и перемешивают. Нижний слой окрашивается в коричневато-желтый цвет.

**Д.** 1 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной*. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

**Е.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл *метанола Р* и прибавляют 1 мл *воды Р*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,6 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>6</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5 мг ФСО бромгексина примеси С растворяют в *метаноле Р*, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят *метанолом Р* до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят *метанолом Р* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *метанолом Р* до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,12 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза: 0,50 мл *кислоты фосфорной Р* смешивают с 950 мл *воды Р*, доводят до pH 7,0 *триэтиламино Р* (около 1,5 мл) и доводят *водой Р* до объема 1000 мл; смешивают 20 объемов полученного раствора и 80 объемов *ацетонитрила Р*;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 248 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания бромгексина.

**Относительное удерживание** (по отношению к бромгексину; время удерживания — около 11 мин): примесь А — около 0,1; примесь В — около 0,2; примесь С — около 0,4; примесь D — около 0,5.

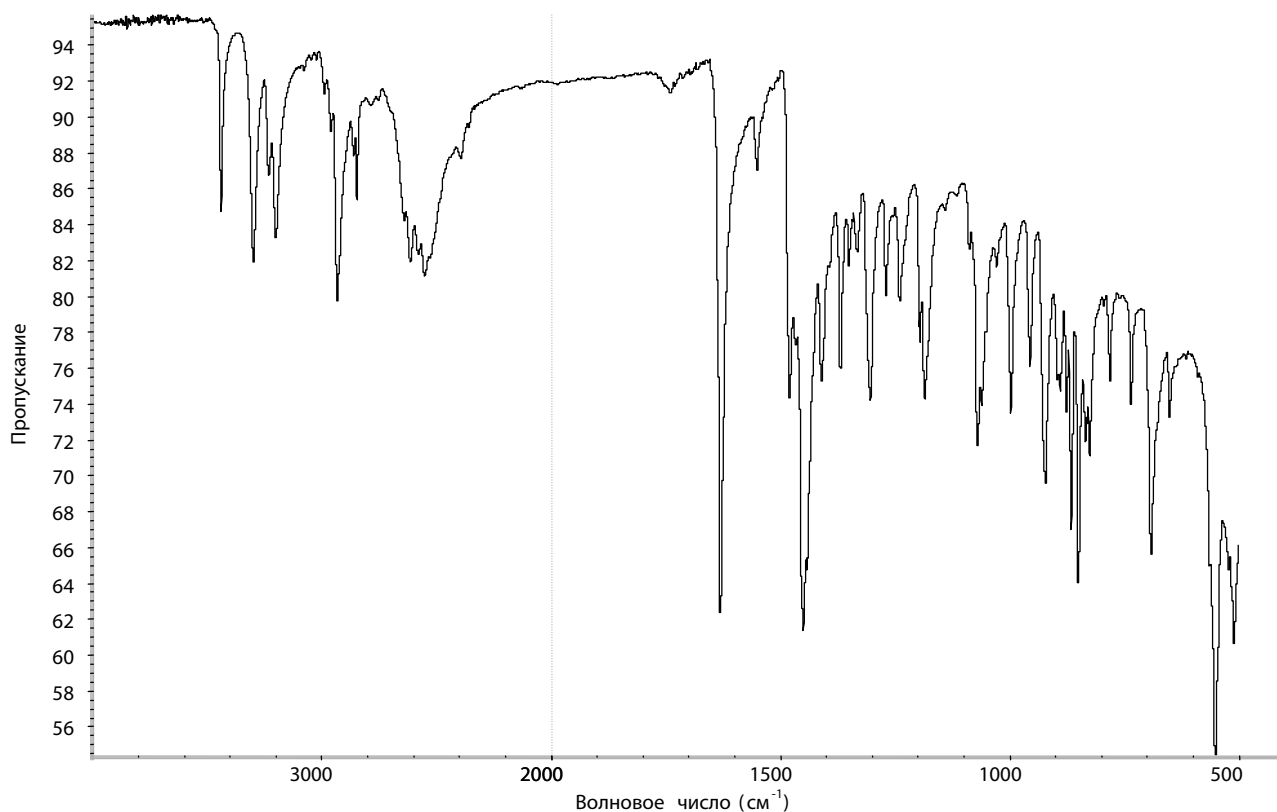


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО бромгексина гидрохлорида.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

– *разрешение:* не менее 12,0 между пиками примеси С и бромгексина.

*Предельное содержание примесей:*

– *любая примесь:* на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,2%), и площадь не более чем одного из таких пиков может превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,1%);

– *сумма примесей* (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Бромгексина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 поводят из разведения 1:10, на питательную среду № 2 — 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 70 мл 96% спирта Р, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41,26 мг  $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

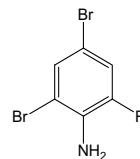
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* А, В, С, D.

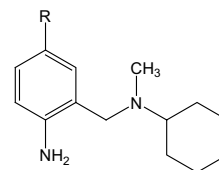
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*).

Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): Е.



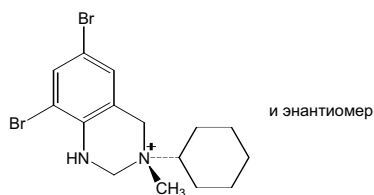
А. R = CH<sub>2</sub>OH: (2-Амино-3,5-дибромфенил)-3-метанол.

В. R = CHO: 2-Амино-3,5-дибромбензальдегид.



С. R = H: N-(2-Аминобензил)-N-метилциклогексанами́н.

D. R = Br: N-(2-Амино-5-бромбензил)-N-метилциклогексанами́н.



Е. (3R)-6,8-Дибром-3-циклогексил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-ий.

## # ВАЗЕЛИН

*Vaselinum*

**PARAFFIN, SOFT**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вазелин представляет собой очищенную смесь твердых и жидких углеводородов, получаемых в результате переработки нефти.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белая или желтая тянущаяся нитями ма­зеобразная масса. Расплавленная субстанция при дневном свете слегка флуоресцирует.

Практически нерастворим в воде и в 96% спирте, малорастворим в эфире, умеренно растворим в хлороформе.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Температура каплепадения (2.2.17): от 37°C до 50°C.

В. 2 г испытуемого образца расплавляют и после получения гомогенной фазы прибавляют 2 мл воды Р и 0,2 мл 0,05 М раствора йода. Встряхивают и охлаждают. В твердом верхнем



слое появляется фиолетово-розовое или коричневое окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность или щелочность.** К 5 г расплавленного испытуемого образца прибавляют 20 мл кипящей воды *P* и интенсивно встряхивают в течение 1 мин. Выдерживают до охлаждения и разделения фаз. К 10 мл водного слоя прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,05 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание.

**Вязкость** (2.2.9). Не менее  $1,6 \cdot 10^{-5}$  м<sup>2</sup>/с при температуре 60°C.

**Кислотное число** (2.5.1). Не более 0,1. 5,00 г испытуемого образца растворяют, при необходимости подогревая с обратным холодильником, в смеси из равных объемов 96% спирта *P* и эфира *P*, предварительно нейтрализованной 0,1 *M* раствором калия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*.

**Органические примеси.** К 3 г испытуемого образца прибавляют 6 мл кислоты серной *P*, тщательно перемешивают в фарфоровой ступке и выдерживают в течение 30 мин. Не должно появляться черного окрашивания. Допускается появление коричневого окрашивания.

**Жиры и смолы.** К 3 г испытуемого образца прибавляют 10 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида *P* и кипятят в течение 2 мин при встряхивании. Выдерживают до охлаждения и разделения слоев. Водный слой подкисляют кислотой хлористоводородной *P*. Не должно образовываться осадка и появляться мути.

**Восстанавливающие вещества.** Испытуемый образец должен выдерживать испытание на восстанавливающие вещества, если субстанцию используют для приготовления глазных мазей. 1,0 г испытуемого образца смешивают с 5 мл воды очищенной *P*, 2 мл кислоты хлористоводородной *P*1, 0,1 мл 0,02 *M* раствора калия перманганата и нагревают на водной бане в течение 5 мин. Должна сохраняться розовая окраска водного слоя.

**Сульфиды.** Смесь из 3 г испытуемого образца, 2 капель раствора свинца (II) ацетата основного *P* и 96% спирта *P* нагревают в водяной бане при температуре 70°C в течение 10 мин. Не должно появляться потемнение.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,05%. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Вазелин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

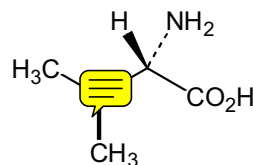
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 8°C до 15°C.

## ВАЛИН

Valinum

VALINE



C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

М.м. 117,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Валин содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (S)-2-амино-3-метилбутановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *A, B*.

Вторая идентификация: *A, C*.

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО валина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод *II*). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +26,5 до +29,0 в пересчете на сухое вещество. 2,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной *P*1 и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (a). 0,10 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

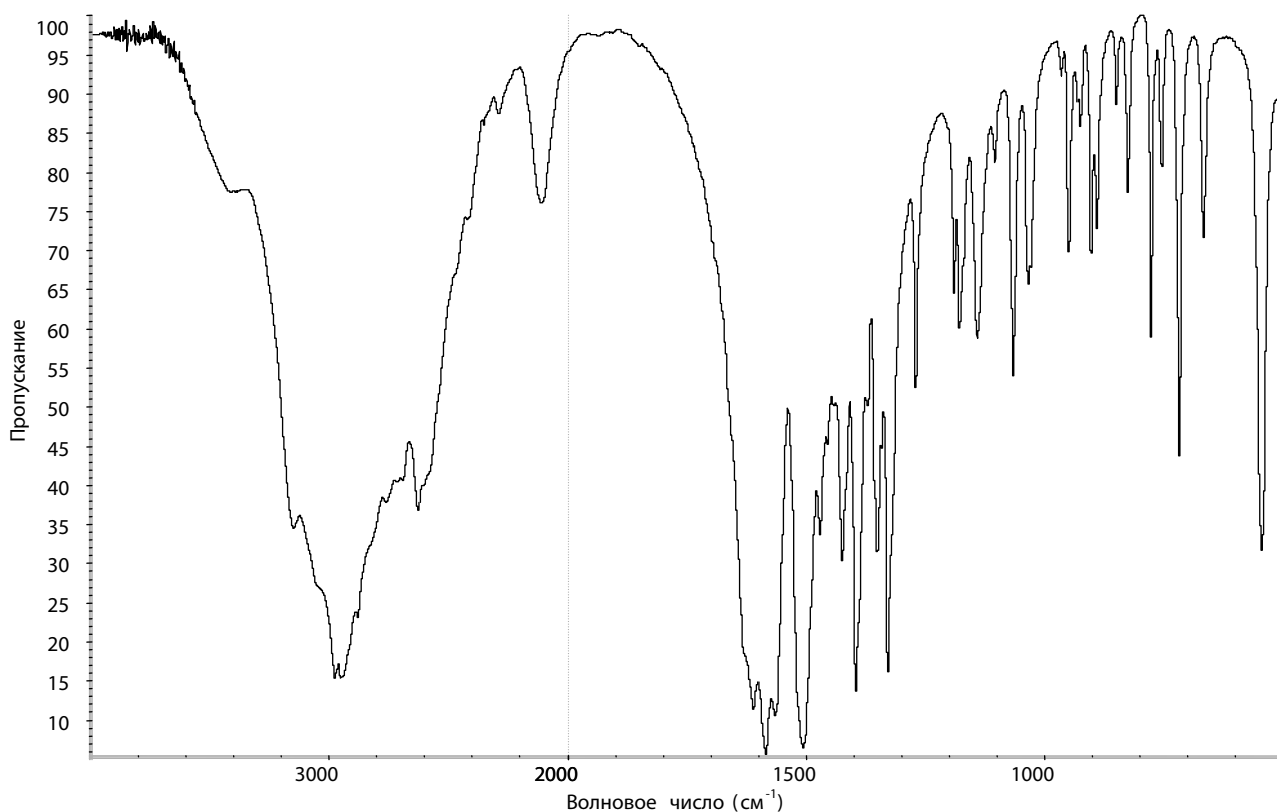


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО валина в дисках с калия бромидом *P*.

*Испытуемый раствор (b).* 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 50 мл.

*Раствор сравнения (a).* 10 мг ФСО валина растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20 мл.

*Раствор сравнения (c).* 10 мг ФСО валина и 10 мг ФСО фенилаланина растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (c):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Предельное содержание примесей:*

— *любая примесь* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03 % (300 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод *B*). Не более 0,02 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm NH<sub>4</sub>) *P*.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетона *P*1 порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды *P* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *D*). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Валин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневатой-желтой до зеленой, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора нафтолбензеина Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 11,71 мг  $C_5H_{11}NO_2$ .

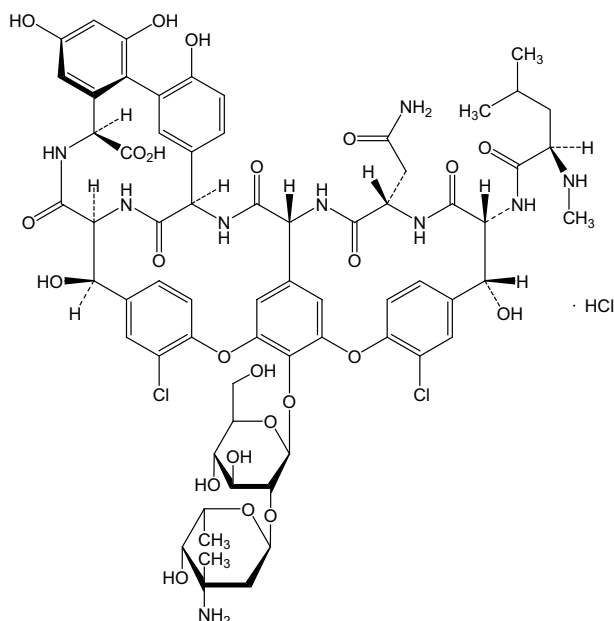
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ВАНКОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИД

*Vancomycini hydrochloridum*

### VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE



$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$

М.м. 1486

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ванкомицина гидрохлорид представляет собой смесь гидрохлоридов родственных гликопептидов, состоящую в основном из моногидрохлорида (3S,6R,7R,22R,23S,26S,30aS,36R,38aR)-3-(2-амино-2-оксоэтил)-44-[[2-O-(3-амино-2,3,6-тридезоксигексопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси]-10,19-дихлор-7,22,28,30,32-пентагидрокси-

6-[[[(2R)-4-метил-2-(метиламино)-пентаноил]-амино]-2,5,24,38,39-пентаоксо-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-тетрадекагидро-22H-8,11:18,21-диэтен-23,36-(иминометан)-13,16:31,35-диметен-1H,13H-[1,6,9]оксадиацикло-гексадецин[4,5-m][10,2,16]-бензоксадиацикло-тетракозин-26-карбоновой кислоты (ванкомицин В).

Субстанция продуцируется некоторыми штаммами *Amiclatopsis orientalis* или может быть получена другим способом.

**Активность:** не менее 1050 МЕ/мг в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Ванкомицин В». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (а) по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл тем же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,10 при длине волны 450 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

**pH** (2.2.3). От 2,5 до 4,5. 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Ванкомицин В.** Не менее 93,0%. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы используют в течение 4 ч после приготовления.

**Испытуемый раствор (а).** 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 2,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

**Испытуемый раствор (с).** 0,5 мл испытуемого раствора (б) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения.** Содержимое контейнера ФСО ванкомицина гидрохлорида растворяют в воде Р и разводят этим же растворителем до получения концентрации 0,5 мг/мл. Нагревают при температуре 65°C в течение 24 ч. Охлаждают.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: к 4 мл *триэтиламина Р* прибавляют 1996 мл *воды Р* и доводят до pH 3,2 *кислотой фосфорной Р*; к 920 мл полученного раствора прибавляют 10 мл *тетрагидрофурана Р* и 70 мл *ацетонитрила Р*;

– подвижная фаза В: к 4 мл *триэтиламина Р* прибавляют 1996 мл *воды Р* и доводят до pH 3,2 *кислотой фосфорной Р*; к 700 мл полученного раствора прибавляют 10 мл *тетрагидрофурана Р* и 290 мл *ацетонитрила Р*

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—13	100	0
13—22	100 → 0	0 → 100
22—26	0	100

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

*Пригодность хроматографической системы:*

– разрешение: не менее 5,0 между двумя основными пиками на хроматограмме раствора сравнения;

– отношение сигнал/шум: не менее 5 для основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (с);

– фактор асимметрии: не более 1,6 для пика ванкомицина на хроматограмме испытуемого раствора (b).

Содержание ванкомицина В в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_b \cdot 100}{A_b + \left(\frac{A_t}{25}\right)},$$

где:

$A_b$  — площадь пика ванкомицина В на хроматограмме испытуемого раствора (b);

$A_t$  — сумма площадей пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора (a).

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29) как указано в испытании «Ванкомицин В».

Объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемых растворов (a), (b) и (c).

Содержание каждой примеси в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{\left(\frac{A_t}{25}\right) \cdot 100}{A_b + \left(\frac{A_t}{25}\right)},$$

где:

$A_t$  — площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора (a);

$A_b$  — площадь пика ванкомицина В на хроматограмме испытуемого раствора (b);

$A_t$  — сумма площадей пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора (a).

*Предельное содержание примесей:*

– любая примесь: не более 4,0 %;

– сумма примесей: не более 7,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (c) (0,1 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,003 % (30 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 3,0 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не более 5,0 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 1,0 %. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Стерильность** (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры стерилизации, испытуемый образец должен выдерживать испытание на стерильность методом мембранной фильтрации.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

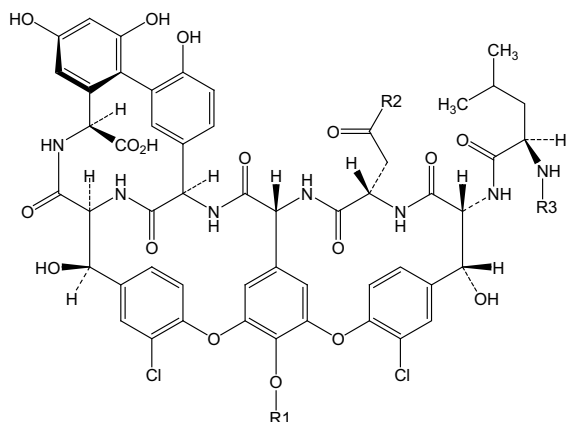
Проводят количественное определение антибиотиков микробиологическим методом (2.7.2, метод А) с тест-штаммом *Bacillus subtilis* ATCC 6633. В качестве стандартного образца используют химический стандартный образец *ФСО ванкомицина гидрохлорида*. Концентрации рабочих растворов стандартного и испытуемого образцов: 20 мкг/мг, 40 мкг/мг, 80 мкг/мг.

## ХРАНЕНИЕ

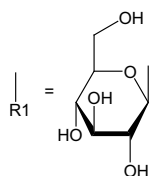
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

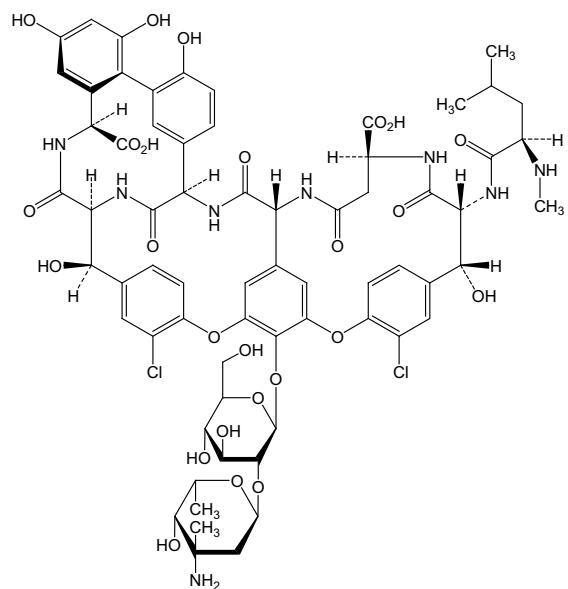
ПРИМЕСИ



A. R2 = NH<sub>2</sub>, R3 = H: *N*-Дезметилванкомицин В.  
C. R1 = H, R2 = NH<sub>2</sub>, R3 = CH<sub>3</sub>: Аглюкованкомицин В.



D. R2 = NH<sub>2</sub>, R3 = CH<sub>3</sub>: Дезванкозаминилванкомицин В.

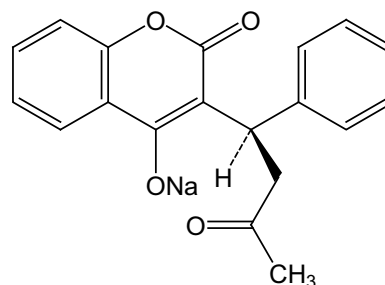


B. (4*S*,7*R*,8*R*,23*R*,24*S*,27*S*,31*aS*,37*R*,39*aR*)-45-[[2-О-(3-Амино-2,3,6-тридезоксигалактопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]-окси]-11,20-дихлор-8,23,29,31,33-пентагидрокси-7-[[[(2*R*)-4-метил-2-(метиламин)-пентаноил]амино]-2,6,25,39,40-пентаоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,24,25,26,27,37,38,39,39а-гексадекагидро-23*H*-9,12:19,22-диэтен-24,37-(иминометан)-14,17:32,36-диметен-14*H*-[1,6,10]-оксадиазоциклопентадецин[4,5-*m*][10,2,16]-бензоксодиазациклотетракозин-4,27-дикарбоновая кислота ([β Asp<sup>3</sup>]ванкомицин В).

ВАРФАРИН НАТРИЯ

*Warfarinum natricum*

WARFARIN SODIUM



и энантиомер

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>4</sub>

М.м. 330,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Варфарин натрия содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % натрия 2-оксо-3-[(1*RS*)-3-оксо-1-фенилбутил]-2*H*-1-бензопиран-4-олата в пересчете на безводное вещество.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый аморфный порошок. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде и в 96 % спирте, растворим в ацетоне, очень мало растворим в метилхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО варфарина натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

B. 1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 5 мл кислоты азотной *P* и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 мл раствора калия дихромата *P1*, встряхивают в течение 5 мин и выдерживают в течение 20 мин. Полученный раствор при сравнении с контрольным опытом не имеет зеленовато-синего окрашивания.

C. Испытуемый образец дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 7,6 до 8,6. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Метанол *P* — вода *P* (25:75, об/об).

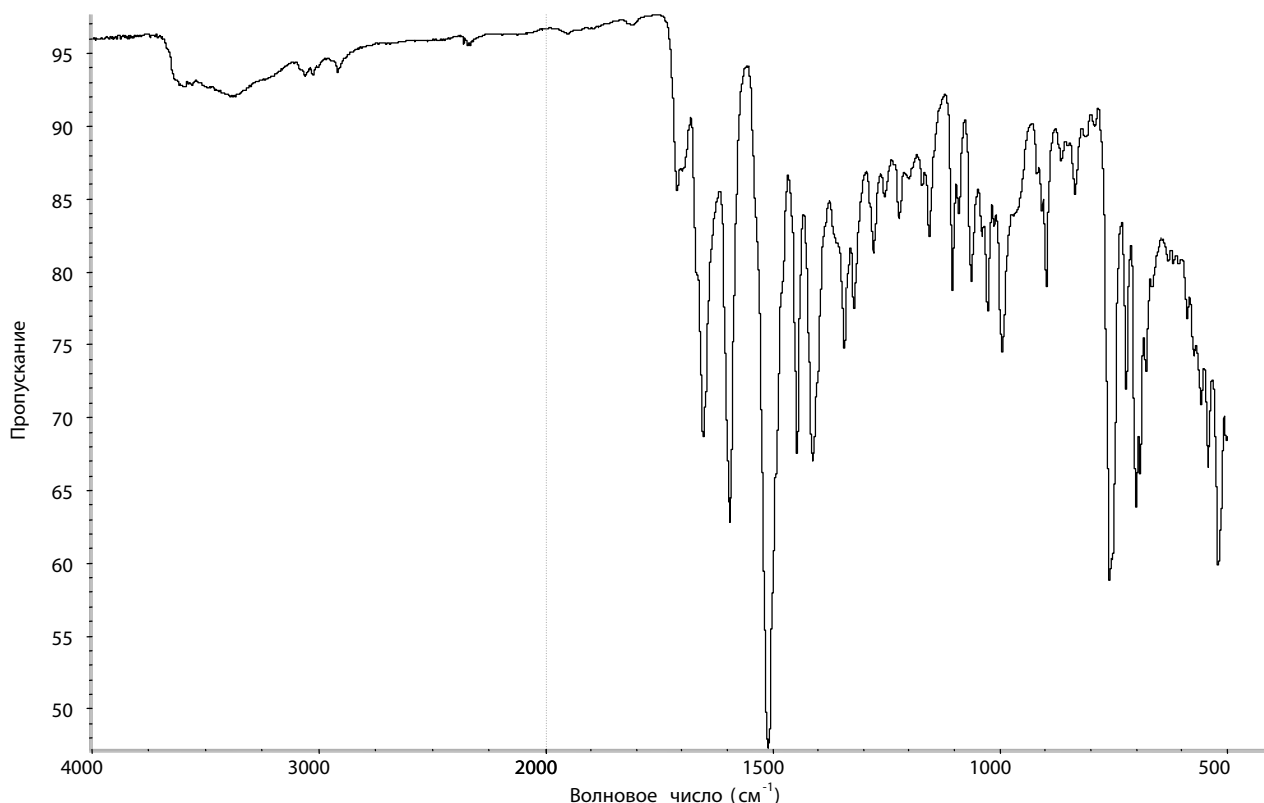


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО варфарина натрия.

**Испытуемый раствор.** 40,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 2 мг 4-гидроксикумарина Р (примесь В) и 2 мг бензалацетона Р (примесь С) растворяют в 25 мл метанола Р и доводят водой Р до объема 100 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная сферическим силикагелем нитрильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30°C;

– подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р — ацетонитрил Р — вода Р (1:25:75, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 260 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания варфарина.

**Относительное удерживание** (по отношению к варфарину; время удерживания — около 9 мин): примесь В — около 0,4; примесь С — около 0,6.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси В и примеси С.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,5; для примеси С — 0,4):

– примеси В, С (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и С, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Фенольные кетоны.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 1,25 г испытуемого образца растворяют в растворе 20 г/л натрия гидроксида Р и доводят до объема 10 мл этим

же растворителем. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 385 нм в течение 15 мин после приготовления раствора не должна превышать 0,20.

**Вода** (2.5.12). Не более 4,0%. Определение проводят из 0,750 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Варфарин натрия в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе натрия гидроксида и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 308 нм.

Рассчитывают содержание  $C_{19}H_{15}NaO_4$ , используя удельный показатель поглощения, равный 431.

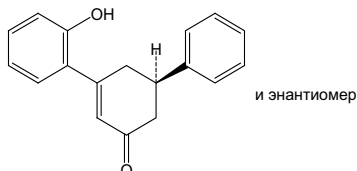
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

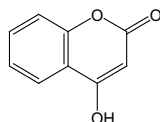
#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: В, С.*

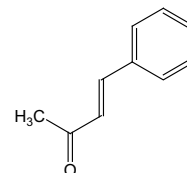
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанции для фармацевтического использования*): А.



**А.** (5RS)-3-(2-Гидроксифенил)-5-фенилциклогекс-2-енон.



**В.** 4-Гидрокси-2H-1-бензопиран-2-он (4-гидроxicумарин).

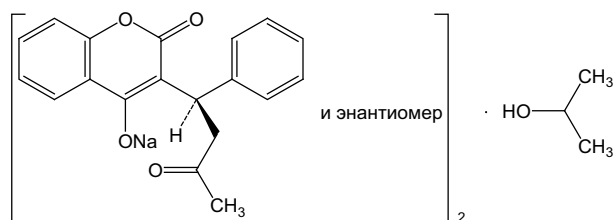


**С.** (3E)-4-Фенилбут-3-ен-2-он (бензалацетон).

## ВАРФАРИНА НАТРИЯ КЛАТРАТ

*Warfarinum natricum clathratum*

### WARFARIN SODIUM CLATHRATE



#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Варфарина натрия клатрат представляет собой смесь в форме клатрата варфарина натрия (натрия 2-оксо-3-[(1RS)-3-оксо-1-фенилбутил]-2H-1-бензопиран-4-олат) и 2-пропанола в молекулярном соотношении 2:1 (соответствует содержанию варфарина натрия около 92%).

*Содержит:*

– *варфарин натрия*: не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на безводное и свободное от 2-пропанола вещество;

– *2-пропанол*: не менее 8,0% и не более 8,5%.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, растворим в ацетоне, очень мало растворим в метилхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение: ФСО варфарина натрия клатрата.*

**В.** 1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют 5 мл кислоты азотной Р и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 мл раствора калия дихромата Р1, встряхивают в течение 5 мин и выдерживают в течение 20 мин. Полученный раствор при сравнении с контрольным опытом не имеет зеленовато-синего окрашивания.

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).



## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 7,6 до 8,6. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Смесь растворителей.** Метанол *P* — вода *P* (25:75, об/об).

**Испытуемый раствор.** 40,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 2 мг 4-гидроксикумарина *P* (варфарина примесь В) и 2 мг бензалацетона *P* (варфарина примесь С) растворяют в 25 мл метанола *P* и доводят водой *P* до объема 100 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная сферическим силикагелем нитрильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- температура: 30°C;

- подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* — ацетонитрил *P* — вода *P* (1:25:75, об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 260 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 2-кратное время удерживания варфарина.

**Относительное удерживание** (по отношению к варфарину; время удерживания — около 9 мин): примесь В — около 0,4; примесь С — около 0,6.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси В и примеси С.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,5; для примеси С — 0,4):

- примеси В, С (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и С, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- сумма примесей (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Фенольные кетоны.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 1,25 г испытуемого образца растворяют в растворе 20 г/л натрия гидроксида *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 385 нм в течение 15 мин после приготовления раствора не должна превышать 0,20.

**2-Пропанол.** Не менее 8,0% и не более 8,5%. Газовая хроматография (2.2.28).

**Раствор внутреннего стандарта.** 1,0 мл пропанола *P* доводят водой *P* до объема 200,0 мл.

**Испытуемый раствор (а).** 0,250 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 0,50 г испытуемого образца растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 0,50 мл 2-пропанола *P* доводят раствором внутреннего стандарта до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 1,5 м и диаметром 4 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола *P* (125—150 мкм);

- газ-носитель: азот для хроматографии *P*;

- скорость газа-носителя: 40 мл/мин;

- температура: колонка — 150°C; блок ввода проб — 180°C; детектор — 200°C;

- детектор: пламенно-ионизационный;

- объем вводимой пробы: вводят равные объемы испытуемых растворов и раствора сравнения.

Содержание 2-пропанола рассчитывают с учетом плотности при 20°C, равной 0,785 г/мл.

**Вода** (2.5.12). Не более 0,3%. Определение проводят из 2,500 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).



**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Варфарина натрия клатрат в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе натрия гидроксида и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 308 нм.

Содержание  $C_{19}H_{15}NaO_4$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 431.

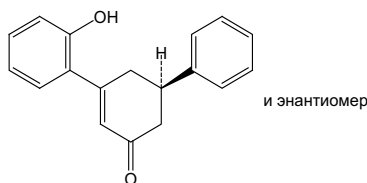
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

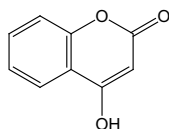
#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: В, С.*

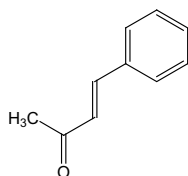
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А.



А. (5RS)-3-(2-Гидроксифенил)-5-фенилциклогекс-2-енон.



В. 4-Гидрокси-2H-1-бензопиран-2-он (4-гидроксикумарин).

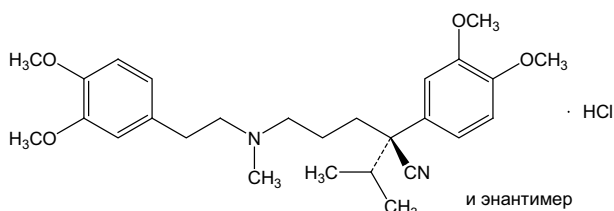


С. (3E)-4-Фенилбут-3-ен-2-он (бензалацетон).

## ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИД

*Verapamili hydrochloridum*

**VERAPAMIL HYDROCHLORIDE**



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$

М.м. 491,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Верапамила гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (2RS)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)-этил](метил)амино]-2-(1-метилэтил)пентаннитрила гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 144°C.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: В, D.*

*Вторая идентификация: А, С, D.*

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 50,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 210 нм до 340 нм.

*Максимумы поглощения:* при 229 нм и при 278 нм.

*Плечо:* при 282 нм.

*Отношение оптических плотностей:*  $A_{278}/A_{229}$  — от 0,35 до 0,39.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО верапамила гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 20 мг ФСО верапамила гидрохлорида растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 5 мг ФСО папаверина гидрохлорида растворяют в растворе сравне-

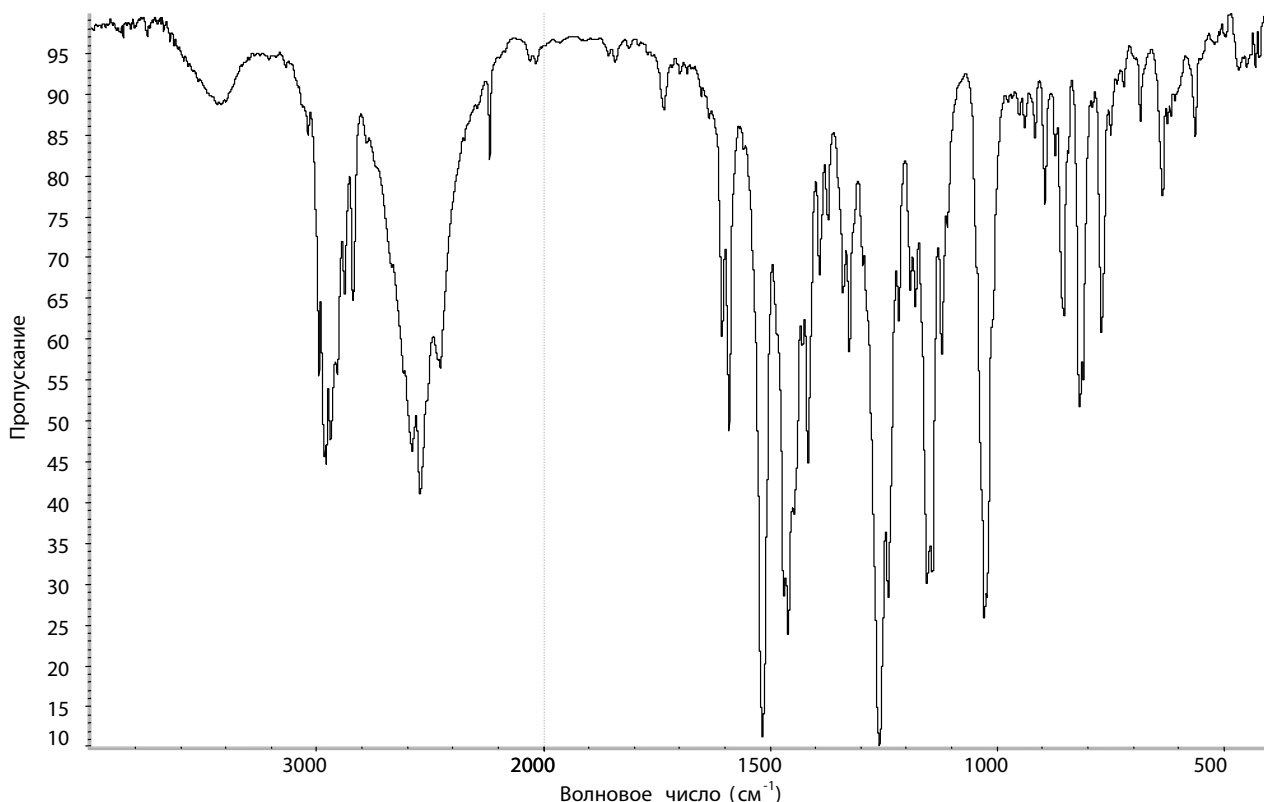


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО верапамила гидрохлорида.

ния (а) и доводят до объема 5 мл этим же раствором.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

**Подвижная фаза:** диэтиламин Р — циклогексан Р (15:85, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (b) хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р при осторожном нагревании и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,0. Измеряют pH раствора S.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От  $-0,10^\circ$  до  $+0,10^\circ$ . Измеряют угол оптического вращения раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе с соотношением компонентов А и В начального времени градиента и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5 мг ФСО верапамила гидрохлорида, 5 мг ФСО верапамила примеси I и 5 мг ФСО верапамила примеси М растворяют в подвижной фазе с соотношением компонентов А и В начального времени градиента и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой с соотношением компонентов А и В начального времени градиента до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой с соотношением компонентов А и В начального времени градиента до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой с соотношением компонентов А и В начального времени градиента до объема 10,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем пальмитамидопропилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза:
- подвижная фаза А: раствор 6,97 г/л *ди-калия гидрофосфата Р*, доведенный до рН 7,20 *кислотой фосфорной Р*;
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—22	63	37
22—27	63 → 35	37 → 65
27—35	35	65
35—36	35 → 63	65 → 37
36—50	63	37

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 278 нм;
- уравнивание колонки: около 60 мин, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента;
- объем вводимой пробы: 10 мкл;
- Времена удерживания: верапамил — около 16 мин; примесь I — около 21 мин; примесь М (дуплетный пик) — около 32 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 5,0 между пиками верапамила и примеси I;
- примесь М должна элюироваться из колонки.

*Предельное содержание примесей:*

- любая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
- сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,01 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Верапамила гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

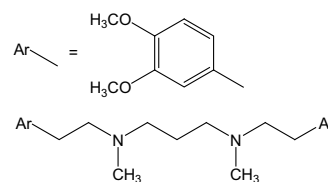
0,400 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *этанола безводного Р*, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора *кислоты хлористоводородной* и титруют 0,1 М раствором *натрия гидроксида* потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора *натрия гидроксида* соответствует 49,11 мг  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

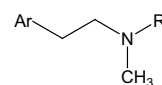
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



А. *N,N'*-Бис[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-*N,N'*-диметилпропан-1,3-диамин.

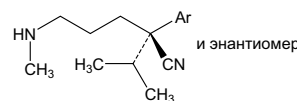


В. R = H: 2-(3,4-Диметоксифенил)-*N*-метилэтанамин.

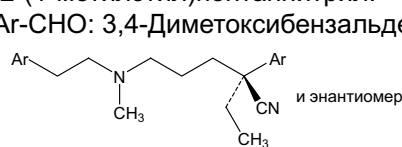
С. R = CH<sub>3</sub>: 2-(3,4-Диметоксифенил)-*N,N*-диметилэтанамин.

Д. R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl: 3-Хлор-*N*-[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]-*N*-метилпропан-1-амин.

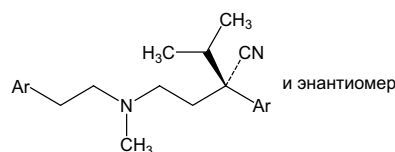
Е. Ar-CH<sub>2</sub>OH: (3,4-Диметоксифенил)метанол.



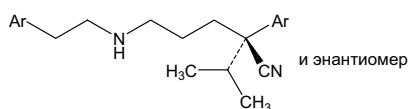
Г. Ar-CHO: 3,4-Диметоксифенилметанол.



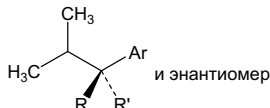
И. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]-2-этилпентаннитрил.



Л. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-2-[2-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]этил]-3-метилбутаннитрил.

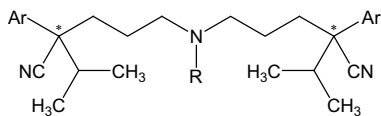


J. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино]-2-(1-метилэтил)пентаннитрил (*N*-норверапамил).



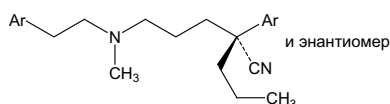
K. R = H, R' = CN: (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метилбутаннитрил.

L. R+ R' = O: 1-(3,4-Диметоксифенил)-2-метил-пропан-1-он.

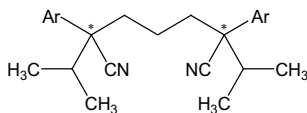


M. R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar: 5,5'-[[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]имино]бис[2-(3,4-диметоксифенил)-2-(1-метилэтил)пентаннитрил].

N. R = CH<sub>3</sub>: 5,5'-(Метилимино)бис[2-(3,4-диметоксифенил)-2-(1-метилэтил)пентаннитрил].



O. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[2-[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]-2-пропилпентаннитрил.

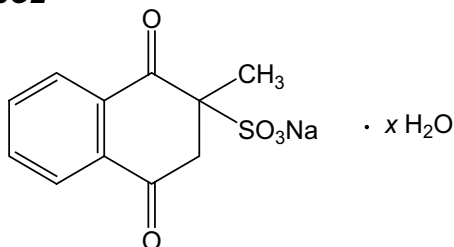


P. 2,6-Бис(3,4-диметоксифенил)-2,6-бис(1-метилэтил)-гептан-1,7-динитрил.

## # ВИКАСОЛ

Vikasolum

VIKASOL



C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NaO<sub>5</sub>S · xH<sub>2</sub>O

М.м. 276,3 (безводный)

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Викасол содержит не менее 95,0% натрия 1,2,3,4-тетрагидро-2-метил-1,4-диоксо-2-нафталинсульфоната в пересчете на безводное вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96 % спирте.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: спектр, представленный на рисунке 1.

B. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Исследуемый раствор (а). 2 мг испытуемого образца растворяют в 100 мл воды P.

Исследуемый раствор (б). 2,5 мл испытуемого раствора (а) доводят водой P до объема 10 мл.

Спектр поглощения испытуемого раствора (а) в области от 280 нм до 340 нм имеет максимум при 305 нм. Спектр поглощения испытуемого раствора (б) в области от 220 нм до 280 нм имеет максимум при 230 нм и 265 нм и минимум при 248 нм.

C. Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,2 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды P.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Сопутствующие примеси. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Исследуемый раствор. 200 мг испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 5 мг 2-метил-1,4-нафтохинона P растворяют в ацетоне P и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 5,0 мл раствора сравнения (а) доводят ацетоном P до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 5,0 мл раствора сравнения (б) доводят ацетоном P до объема 10,0 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> P.

Подвижная фаза: хлороформ P.

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживается пятно.

Предельное содержание примесей:

– любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора любое

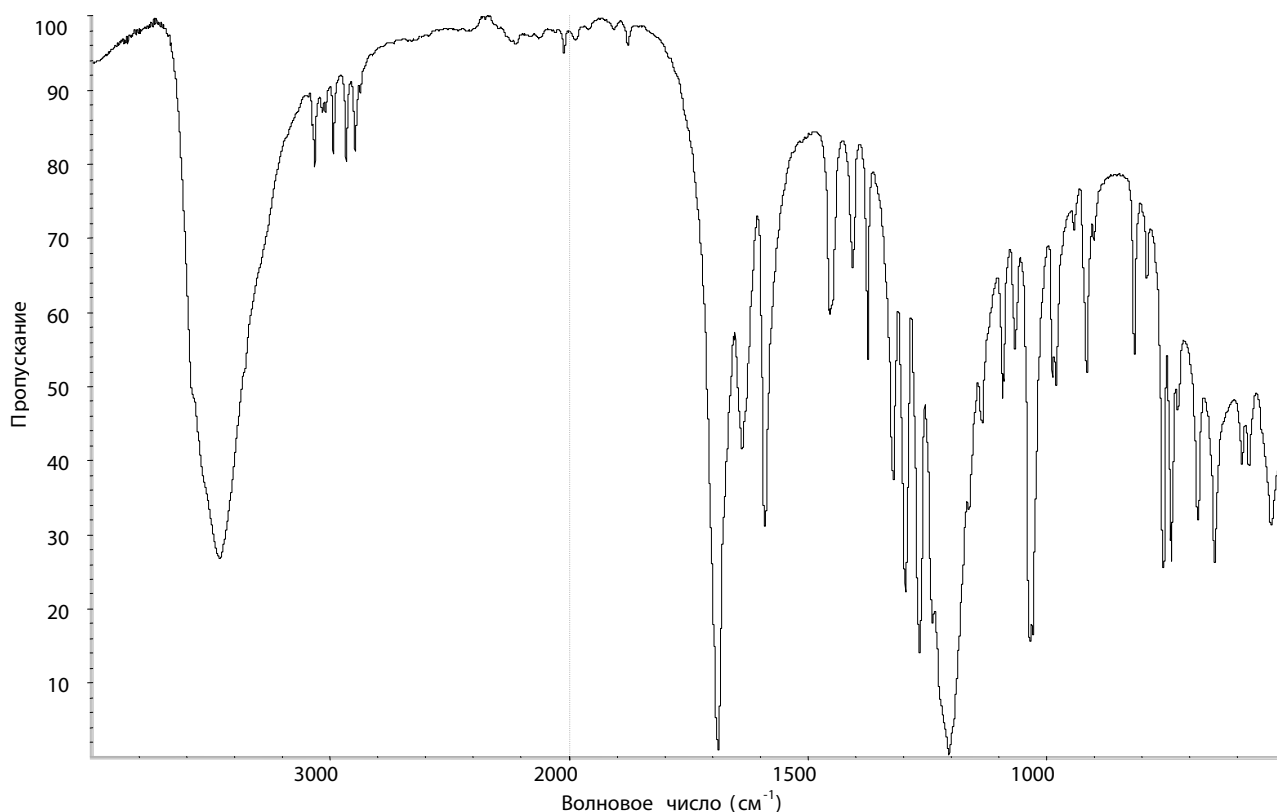


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания викасола в дисках с калия бромидом Р.

пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей*: не более 2 % (для определения содержания единичных примесей используют пятна, полученные на хроматограммах растворов сравнения (b) и (c)).

**Натрия 2-метил-1,4-дигидрокси-3-нафталинсульфонат.** К 5 мл раствора S прибавляют 2 капли ферроина Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

**Натрия гидросульфит.** Не более 2,0 %. 1 г испытуемого образца растворяют в 30 мл воды Р, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора кислоты серной и 30 мл 0,1 М раствора йода. Избыток йода титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р.

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 5,203 мг  $\text{NaHSO}_3$ .

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не менее 12,0 % и не более 16,5 %. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

**Пирогенность** (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиrogenным, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения. Тест-доза — 3 мг испытуемого образца в 0,5 мл раствора 9 г/л натрия хлори-

да Р в воде для инъекций Р на 1 кг массы тела кролика.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Викасол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 20 мл воды Р, переносят в делительную воронку, быстро прибавляют 17 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и немедленно экстрагируют хлороформом Р трижды порциями по 20 мл. Хлороформные извлечения объединяют, промывают 10 мл воды Р, фильтруют через бумажный фильтр, смоченный хлороформом Р, и промывают фильтр 5 мл хлороформа Р. Фильтрат выпаривают досуха в вакууме при комнатной температуре. Остаток растворяют в 15 мл кислоты уксусной ледяной Р, прибавляют 15 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, 3 г порошка цинка Р, выдерживают в течение 30 мин в защищенном от света месте при периодическом перемешивании и быстро фильтруют. Осадок в колбе и на фильтре немедленно промывают водой Р трижды порциями по 10 мл. К полученному фильтрату прибавляют 2-3 капли ферроина Р и титруют 0,1 М раствором церия сульфата до появления устойчивого зеленого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.  
1 мл 0,1 М раствора церия сульфата соответствует 13,81 мг  $C_{11}H_9NaO_5S$ .

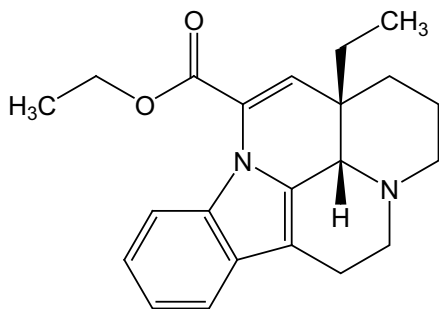
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C.

## ВИНПОЦЕТИН

*Vinpocetinum*

**VINPOCETINE**



$C_{22}H_{26}N_2O_2$

М.м. 350,5

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Винпоцетин содержит не менее 98,5% и не более 101,5% этил-(13aS,13bS)-13a-этил-2,3,5,6,13a,13b-гексагидро-1H-индоло[3,2,1-de]пиридо[3,2,1-ij][1,5]нафтиридин-12-карбоксилата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в метиленхлориде, малорастворим в этаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО винпоцетина # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

##### Удельное оптическое вращение (2.2.7).

От +127 до +134 в пересчете на сухое вещество. 0,25 г испытуемого образца растворяют в диметилформамиде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 5,0 мг ФСО винпоцетина примеси В, 6,0 мг ФСО винпоцетина примеси А, 5,0 мг ФСО винпоцетина примеси С и 5,0 мг ФСО винпоцетина примеси D растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* 1,0 мл раствора сравнения (а) и 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: раствор 15,4 г/л аммония ацетата Р — ацетонитрил Р (45:55, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 15 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания винпоцетина.

*Относительное удерживание* (по отношению к винпоцетину; время удерживания — около 16 мин): примесь А — около 0,4; примесь D — около 0,68; примесь В — около 0,75; примесь С — около 0,83.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси В и примеси D.

*Предельное содержание примесей:*

– примесь А (не более 0,6%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– примесь В (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– примесь С (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 0,6 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– примесь D (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С и D, не должна превышать площадь пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма

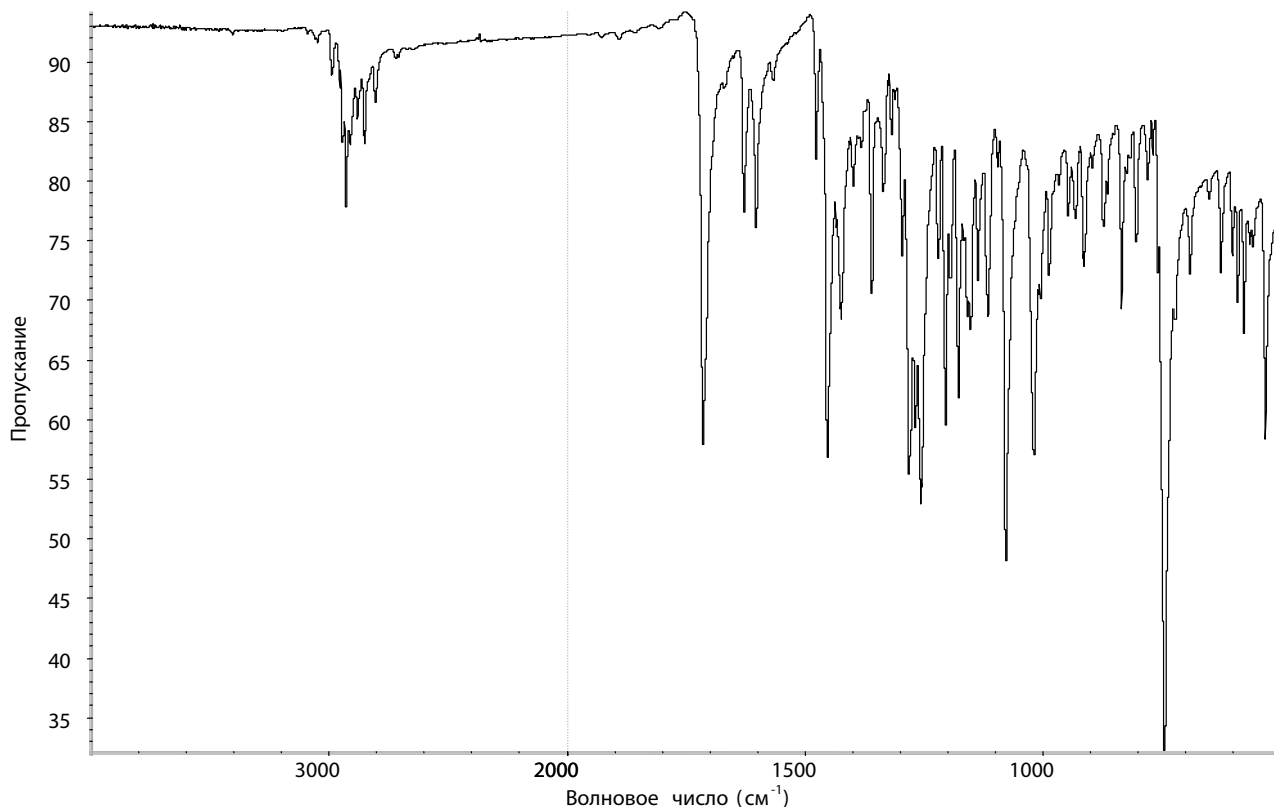


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО винпоцетина.

площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 100 °C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Винпоцетин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

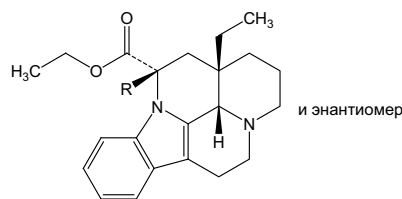
#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл смеси из равных объемов *уксусного ангидрида Р* и *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 35,05 мг  $C_{22}H_{26}N_2O_2$ .

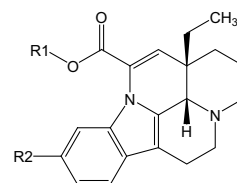
#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D.



А. R = OH: Этил(12*RS*,13*aSR*,13*bSR*)-13*a*-этил-12-гидрокси-2,3,5,6,12,13,13*a*,13*b*-октагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (этилвинкаминат).

D. R = H: Этил(12*RS*,13*aSR*,13*bSR*)-13*a*-этил-2,3,5,6,12,13,13*a*,13*b*-октагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (дигидровинпоцетин).



В. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H: Метил(13*aS*,13*bS*)-13*a*-этил-2,3,5,6,13*a*,13*b*-гексагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (аповинкамин).

С. R1 = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R2 = OCH<sub>3</sub>: Этил(13*aS*,13*bS*)-13*a*-этил-9-метокси-2,3,5,6,13*a*,13*b*-гексагидро-1*H*-индоло[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (метоксивинпоцетин).

**ВИСМУТА НИТРАТ ОСНОВНОЙ, ТЯЖЕЛЫЙ***Bismuthi subnitras ponderosus***BISMUTH SUBNITRATE, HEAVY****4[BiNO<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>],BiO(OH)****М.м. 1462****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Висмута нитрат основной, тяжелый содержит не менее 71,0% и не более 74,0% Bi (А.м. 209,0) в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде и в 96% спирте. Растворяется в минеральных кислотах с разрушением.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** 1 мл раствора S1, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой *P* до объема 5 мл и прибавляют 0,3 мл раствора калия йодида *P*. Образуется черный осадок, который растворяется при прибавлении 2 мл раствора калия йодида *P* с образованием оранжевого раствора.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на висмут (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (a) на нитраты (2.3.1).

**Д.** рН (2.2.3): не более 2,0. Измеряют рН раствора S2, приготовленного как указано в разделе «Испытания».

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S1.** 5,0 г испытуемого образца встряхивают с 10 мл воды *P* при осторожном нагревании, прибавляют 20 мл кислоты азотной *P*, нагревают до растворения, охлаждают и доводят водой *P* до объема 100 мл.

**Раствор S2.** 1,00 г испытуемого образца помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и прибавляют 2,0 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P*. Выдерживают без нагревания, слегка подогревая при необходимости в конце реакции для полного растворения испытуемого образца. Прибавляют 10 мл воды *P*, встряхивают и прибавляют небольшими порциями 4,5 мл раствора аммиака, свободного от свинца, *P*, встряхивают и охлаждают. Полученный раствор доводят водой *P* до объема 20,0 мл, снова встряхивают и выдерживают до оседания твердых частиц. Используют прозрачный надосадочный раствор.

**Кислотность.** 1,0 г испытуемого образца суспендируют в 15 мл воды *P* и встряхивают несколько раз. Выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*1. При прибавлении не более 0,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02% (200 ppm). К 5,0 мл раствора S1 прибавляют 3 мл кислоты азотной *P* и доводят водой *P* до объема 15 мл.

**Медь.** Не более 0,005% (50,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

*Испытуемый раствор.* Раствор S2.

*Раствор сравнения.* Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора меди (10 ppm Cu) *P* 37% (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

*Источник излучения:* лампа с полым катодом для определения меди.

*Длина волны:* 324,7 нм.

*Генератор атомного пара:* воздушно-ацетиленовое пламя.

**Свинец.** Не более 0,002% (20,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 2).

*Испытуемый раствор.* Раствор S2.

*Раствор сравнения.* Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P* 37% (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

*Источник излучения:* лампа с полым катодом для определения свинца.

*Длина волны:* 283,3 нм (или 217,0 нм в зависимости от используемого оборудования).

*Генератор атомного пара:* воздушно-ацетиленовое пламя.

**Серебро.** Не более 0,0025% (25,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

*Испытуемый раствор.* Раствор S2.

*Раствор сравнения.* Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора серебра (5 ppm Ag) *P* 37% (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

*Источник излучения:* лампа с полым катодом для определения серебра.

*Длина волны:* 328,1 нм.

*Генератор атомного пара:* воздушно-ацетиленовое пламя.

**Вещества, не осаждаемые раствором аммиака.** Не более 1,0%. К 20 мл раствора S1 прибавляют раствор аммиака концентрированный *P* до получения щелочной реакции и фильтруют. Осадок промывают водой *P*. Фильтрат и промывные воды объединяют и выпаривают досуха на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 0,3 мл кислоты серной разведенной *P* и прокалывают. Масса полученного остатка не должна превышать 10 мг.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 3,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Висмута нитрат основной, тяжелый в условиях испытания обладает антими-



кробным действием. Посев на все питательные среды проводят из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 10 мл смеси из 2 объемов кислоты хлорной Р и 5 объемов воды Р. К горячему раствору прибавляют 200 мл воды Р и 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до появления желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 20,90 мг Вi.

### ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА 3% РАСТВОР

*Hydrogenii peroxidum 3 per centum*

#### HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION (3 PER CENT)

##### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 2,5% (м/м) и не более 3,5% (м/м)  $H_2O_2$  (М.м. 34,01).

1 объем 3% раствора водорода пероксида соответствует около 10 объемам кислорода.

Может содержать подходящий стабилизатор.

##### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная прозрачная жидкость.

##### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,2 мл кислоты серной разведенной Р и 0,2 мл 0,02 М раствора калия перманганата. В течение 2 мин раствор обесцвечивается либо становится слегка розовым.

**В.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной Р, 2 мл эфира Р, 0,1 мл раствора калия хромата Р и встряхивают. В эфирном слое появляется синее окрашивание.

**С.** Испытуемый образец выдерживает требования по количественному содержанию  $H_2O_2$ .

##### ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность.** К 10 мл испытуемого образца прибавляют 20 мл воды Р и 0,25 мл раствора метилового красного Р. При прибавлении не менее 0,05 мл и не более 0,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

**Органические стабилизаторы.** Не более 0,025% (250 ppm). 20 мл испытуемого образца встряхивают с 10 мл хлороформа Р, затем еще дважды порциями по 5 мл хлороформа Р. Хлороформные слои объединяют и выпаривают

при пониженном давлении и при температуре, не превышающей 25°C, и высушивают в эксикаторе. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

**Нелетучий остаток.** Не более 2 г/л. 10 мл испытуемого образца выдерживают в платиновом тигле до прекращения выделения пузырьков газа, выпаривают на водяной бане досуха и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Масса полученного остатка не должна превышать 20 мг.

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). 3% раствор водорода пероксида в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

10,0 г испытуемого образца доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл кислоты серной разведенной Р и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до появления розового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг  $H_2O_2$  или 0,56 мл кислорода.

##### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте и, если раствор не содержит стабилизатор, при температуре ниже 15°C.

##### МАРКИРОВКА

Указывают наличие стабилизатора и, при необходимости, его наименование.

##### ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

При контакте с окисляющимися органическими веществами и некоторыми металлами разлагается и может становиться щелочным.

### ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА 30% РАСТВОР (# ПЕРГИДРОЛЬ)

*Hydrogenii peroxidum 30 per centum*

#### HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION (30 PER CENT)

##### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 29,0% (м/м) и не более 31,0% (м/м)  $H_2O_2$  (М.м. 34,01).

1 объем 30% раствора водорода пероксида соответствует около 110 объемам кислорода.

Может содержать подходящий стабилизатор.

##### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная прозрачная жидкость.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,2 мл *кислоты серной разведенной Р* и 0,25 мл 0,02 М раствора калия перманганата. В течение 2 мин раствор обесцвечивается с выделением пузырьков газа.

**В.** К 0,05 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *кислоты серной разведенной Р*, 2 мл эфира *Р*, 0,05 мл раствора калия хромата *Р* и встряхивают. В эфирном слое появляется синее окрашивание.

**С.** Испытуемый образец выдерживает требования по количественному содержанию  $H_2O_2$ .

## ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность.** К 10 мл испытуемого образца прибавляют 100 мл воды *Р* и 0,25 мл раствора метилового красного *Р*. При прибавлении не менее 0,05 мл и не более 0,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

**Органические стабилизаторы.** Не более 0,05 % (500 ppm). 20 мл испытуемого образца встряхивают с 10 мл хлороформа *Р*, затем еще дважды порциями по 5 мл хлороформа *Р*. Хлороформные слои объединяют и выпаривают при пониженном давлении и при температуре, не превышающей 25°C, и высушивают в эксикаторе. Масса полученного остатка не должна превышать 10 мг.

**Нелетучий остаток.** Не более 2 г/л. 10 мл испытуемого образца выдерживают в платиновом тигле до прекращения выделения пузырьков газа, охлаждая при необходимости. Выпаривают на водяной бане досуха и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Масса полученного остатка не должна превышать 20 мг.

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). В связи с природой субстанции данный вид испытаний не проводят.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,00 г испытуемого образца доводят водой *Р* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл *кислоты серной разведенной Р* и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до появления розового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг  $H_2O_2$  или 0,56 мл кислорода.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте и, если раствор не содержит стабилизатор, при температуре ниже 15°C.

## МАРКИРОВКА

Указывают наличие стабилизатора и, при необходимости, его наименование.

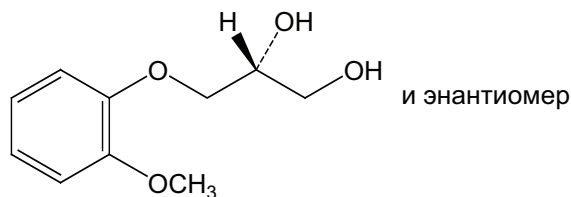
## ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

При контакте с окисляющимися органическими веществами и некоторыми металлами очень быстро разлагается и может становиться щелочным.

## ГВАЙФЕНЕЗИН

*Guaifenesinum*

## GUAIFENESIN



$C_{10}H_{14}O_4$

М.м. 198,2

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гвайфенезин содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % (2*RS*)-3-(метоксифенокс)пропан-1,2-диола в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *В*.

Вторая идентификация: *А*, *С*.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 79°C до 83°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гвайфенезина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 30 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 30 мг ФСО гвайфенезина растворяют в метаноле *Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Г Р*.

Подвижная фаза: метилхлорид *Р* — пропанол *Р* (20:80, об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление. Пластику опрыскивают смесью из равных объемов раствора 10 г/л калия феррицианида *Р* и раствора 200 г/л железа (III) хлорида *Р* в 96 % спирте *Р*.

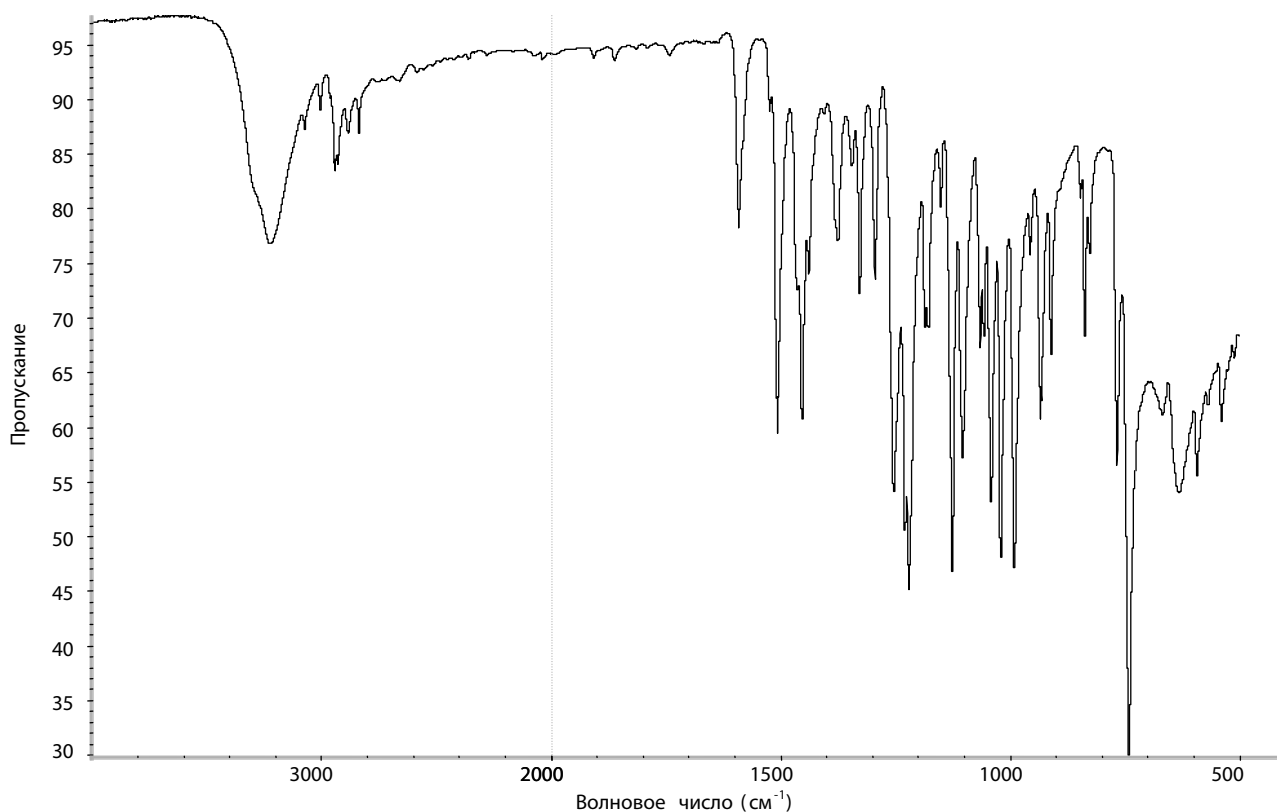


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО гвайфенезина.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, при необходимости слегка нагревая, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора фенолфталеина Р. При прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться. К 10 мл раствора S прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного Р. При прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в ацетонитриле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом Р до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом Р до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 10,0 мг гвайякола Р растворяют в ацетонитриле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 0,5 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом Р до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (c).** 50,0 мг гвайякола Р растворяют в ацетонитриле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 276 нм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: кислота уксусная ледяная Р — вода Р (10:990, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—32	80 → 50	20 → 50
32—33	50 → 80	50 → 20
33—40	80	20

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к гвайфенезину; время удерживания — около

8 мин): примесь В — около 0,9; примесь А — около 1,4; примесь С — около 3,1; примесь D — около 3,7.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– **разрешение:** не менее 3,0 между пиками гвайфенезина и примеси А.

**Предельное содержание примесей:**

– **примесь А** (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **примесь В** (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– **любая другая примесь** (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– **сумма примесей (кроме примеси В)** (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05 %).

**Хлориды и монохлориды.** Не более 0,025 % (250 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Охлаждают и прибавляют 3 мл раствора кислоты азотной разведенной Р. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды (2.4.4).

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод В).** Не более 0,0025 % (25 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси вода Р — 96 % спирт Р (1:9, об/об) и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb), полученного путем разведения эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) Р смесью вода Р — 96 % спирт Р (1:9, об/об).

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60 °С в течение 3 ч.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Гвайфенезин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 2 проводят из раз-

ведения 1:10, на питательную среду № 11 — из разведения 1:20.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

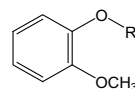
0,500 г (*m*, г) испытуемого образца растворяют в 10 мл свежеприготовленной смеси ангидрид уксусный Р — пиридин Р (1:9, об/об) и кипятят с обратным холодильником в течение 45 мин. Охлаждают, прибавляют 25 мл воды Р и титруют 1 М раствором натрия гидроксида (*n*<sub>1</sub>, мл), используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора фенолфталеина Р.

Параллельно проводят контрольный опыт (*n*<sub>2</sub>, мл).

Содержание C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> в процентах рассчитывают по формуле:

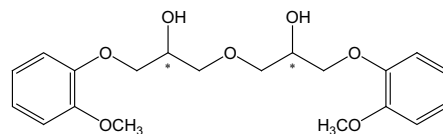
$$\frac{19,82(n_2 - n_1)}{2m}.$$

## ПРИМЕСИ

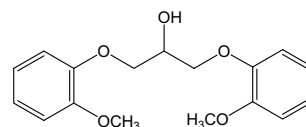


А. R = H: 2-Метоксифенол (гвайякол).

В. R = CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>: 2-(2-Метоксифенокси)-пропан-1,3-диол (В-изомер).



С. 1,1'-Оксибис[3-(метоксифенокси)пропан-2-ол] (бисэфир).



Д. 1,3-Бис(2-метоксифенокси)пропан-2-ол.

## ГЕПАРИН НАТРИЯ

*Heparinum natricum*

**HEPARIN SODIUM**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гепарин натрия содержит натриевую соль сульфатированных гликозаминогликанов, присутствующих в тканях млекопитающих. При полном гидролизе образуются D-глюкозамин, D-глюкуроновая кислота, L-идуроновая кислота, уксусная кислота и серная кислота. Обладает специфическим свойством замедлять время свертывания свежей крови.

**Активность:**

– гепарин натрия для парентерального введения: не менее 150 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество;

– гепарин натрия, не предназначенный для парентерального введения: не менее 120 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество.

### ПРОИЗВОДСТВО

Получают из легочной ткани крупного рогатого скота или слизистой кишечника свиней, крупного рогатого скота и овец. Все стадии производства, а также исходный материал должны соответствовать подходящей системе гарантии качества.

При производстве используют методы, позволяющие уменьшить либо удалить вещества, снижающие кровяное давление, а также предотвращающие контаминацию сульфатированными гликозаминогликанами.

Гепарин натрия должен выдерживать следующие дополнительные требования:

**Спектрометрия ядерного магнитного резонанса** (2.2.33).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр, полученный при частоте не менее 300 МГц, должен соответствовать требованиям спецификации, утвержденной уполномоченным органом.

**Капиллярный электрофорез** (2.2.47). Полученная электрофореграмма должна соответствовать требованиям спецификации, утвержденной уполномоченным органом.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец замедляет свертывание обогащенной кальцием и цитратом овечьей плазмы как указано в разделе «Количественное определение».

**В.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): не менее +35. 0,40 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**С.** Зональный электрофорез (2.2.31) с использованием агарозы для электрофореза *P* в качестве носителя. Для уравнивания агарозы и в качестве раствора электролита используют смесь из 50 мл кислоты уксусной ледяной *P* и 800 мл воды *P*, доведенную до pH 3 лития гидроксидом *P* и разведенную водой *P* до объема 1000,0 мл.

**Испытуемый раствор.** 25 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** БСП гепарина натрия разводят в равном объеме воды *P*.

На линию старта носителя наносят в виде полосы от 2 мкл до 3 мкл каждого раствора. Пропускают ток 300 В с градиентным потенциалом от 1 мА до 2 мА на 1 см в течение 10 мин. После отключения тока пластинку вынимают из камеры и обрабатывают раствором 1 г/л толуидинового синего *P*, избыток которого удаляют промыванием.

Отношение подвижности основной полосы или полос на электрофореграмме испытуемого

раствора к подвижности основной полосы на электрофореграмме раствора сравнения: от 0,9 до 1,1

**Д.** Остаток, полученный в испытании «Сульфатная зола», дает характерную реакцию (а) на натрий (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** Количество испытуемого образца, эквивалентное 50 000 МЕ, растворяют в воде *P* и доводят до 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее пятого эталона шкалы подходящего цвета.

**pH** (2.2.3). От 5,5 до 8,0. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Белковые и нуклеотидные примеси.** 40 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 260 нм, должна быть не более 0,20; при длине волны 280 нм — не более 0,15.

**Азот** (2.5.9) Не более 2,5% в пересчете на сухое вещество. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

**Натрий.** Не менее 9,5% и не более 12,5% в пересчете на сухое вещество. Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый образец.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, содержащей 1,27 мг/мл цезия хлорида *P*, и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Растворы сравнения.** Готовят растворы сравнения, содержащие 25 ppm, 50 ppm и 75 ppm Na, разведением эталонного раствора натрия (200 ppm Na) *P* 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной, содержащим 1,27 мг/мл цезия хлорида *P*.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения натрия.

**Длина волны:** 330,3 нм.

**Генератор атомного пара:** пламя подходящего состава (например, воздух — 11 л/мин, ацетилен — 2 л/мин).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод C). Не более 0,003% (30 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1,5 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 8,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60°C над фосфора (V) оксидом *P* и давлении не превышающим 630 Па в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). От 30% до 43% в пересчете на сухое вещество. Определение проводят из 0,20 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,01 МЕ в МЕ гепарина, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Пирогенность** (2.6.8). Субстанция должна быть апиrogenной. Тест-доза — 2000 МЕ в 1 мл раствора 9 г/л *натрия хлорида Р* на 1 кг массы тела кролика. Раствор вводят внутривенно.

Тест «Пирогенность» проводится в качестве альтернативного тесту «Бактериальные эндотоксины».

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Гепарин натрия в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят количественное определение гепарина (2.7.5). Полученная активность должна быть не менее 90 % и не более 111 % от заявленной активности. Результаты испытаний считаются достоверными, если границы доверительного интервала определения ( $P = 0,95$ ) составляют от 80 % до 125 % от заявленного значения активности.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

#### МАРКИРОВКА

Указывают:

— количество Международных Единиц в миллиграмме.

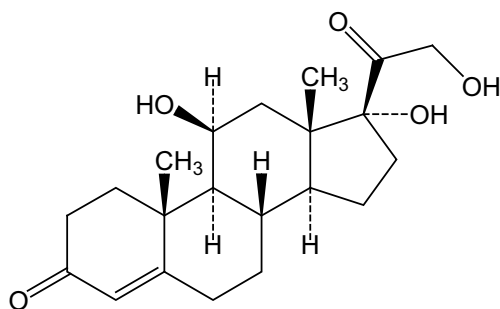
При необходимости указывают:

— субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения.

## ГИДРОКОРТИЗОН

*Hydrocortisonum*

**HYDROCORTISONE**



$C_{21}H_{30}O_5$

М.м. 362,5

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гидрокортизон содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % 11 $\beta$ ,17,21-тригидроксипрегн-4-ен-3,20-диона в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в ацетоне и в 96 % спирте, малорастворим в метилхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В.

*Вторая идентификация:* С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО гидрокортизона # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО гидрокортизона растворяют по отдельности в минимальном объеме ацетона Р и выпаривают на водяной бане до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Смесь растворителей метанол Р — метилхлорид Р* (1:9, об/об).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10 мл этим же растворителями.

*Раствор сравнения (а).* 20 мг ФСО гидрокортизона растворяют в смеси в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг преднизолона Р растворяют в растворе сравнения (а) и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> Р.

*Подвижная фаза:* последовательно хроматографируют сначала с использованием подвижной фазы, состоящей из смеси 1,2 объема воды Р и 8 объемов метанола Р прибавленной к смеси из 15 объемов эфира Р и 77 объемов метилхлорида Р, а затем с использованием подвижной фазы, состоящей из бутанола Р, насыщенного водой Р, толуола Р и эфира Р (5:15:80, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта при каждом элюировании.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление А:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты А:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

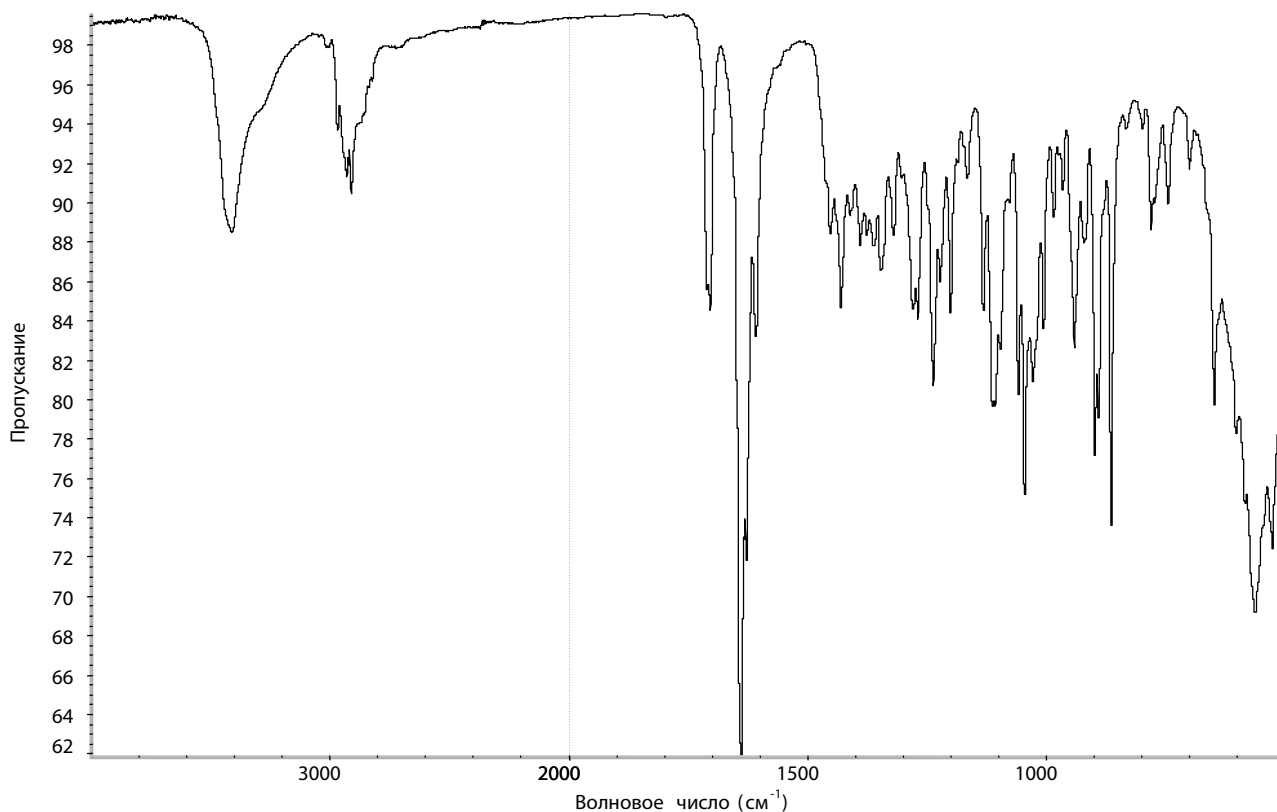


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО гидрокортизона.

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым Р и нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты В:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуо-ресценции при просмотре в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор А). 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 10 мл.

**Испытуемый раствор (b).** 0,4 мл раствора А помещают в стеклянную пробирку длиной 100 мм и диаметром 20 мм со шлифом или с подходящей пробкой из политетрафторэтилена и выпаривают растворитель при слабом нагревании и под током азота Р. Прибавляют 2 мл раствора 15 % (об/об) кислоты уксусной ледяной Р и 50 мг натрия висмута Р, пробирку закрывают и встряхивают полученную суспензию в течение 1 ч на меха-

ническом встряхивателе, защищая раствор от света. Прибавляют 2 мл раствора 15 % (об/об) кислоты уксусной ледяной Р и фильтруют в делительную воронку вместимостью 50 мл, промывая фильтр двумя порциями воды Р по 5 мл каждая. Прозрачный фильтрат встряхивают с 10 мл метиленхлорида Р. Органический слой промывают 5 мл 1 М раствора натрия гидроксида и двумя порциями воды Р по 5 мл каждая и высушивают с использованием натрия сульфата безводного Р.

**Раствор сравнения (а).** 25 мг ФСО гидрокортизона растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор В). 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (b).** 0,4 мл раствора В помещают в стеклянную пробирку длиной 100 мм и диаметром 20 мм со шлифом или с подходящей пробкой из политетрафторэтилена и выпаривают растворитель при слабом нагревании и под током азота Р. Прибавляют 2 мл раствора 15 % (об/об) кислоты уксусной ледяной Р и 50 мг натрия висмута Р, пробирку закрывают и встряхивают полученную суспензию в течение 1 ч на механическом встряхивателе, защищая раствор от света. Прибавляют 2 мл раствора 15 % (об/об) кислоты уксусной ледяной Р и фильтруют в делительную воронку вместимостью 50 мл, промывая фильтр двумя порциями воды Р по 5 мл каждая. Прозрачный фильтрат встряхивают с 10 мл метиленхлорида Р. Органический слой промывают 5 мл 1 М раствора



натрия гидроксида и двумя порциями воды *P* по 5 мл каждая и высушивают с использованием натрия сульфата безводного *P*.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

**Подвижная фаза:** последовательно хроматографируют сначала с использованием подвижной фазы, состоящей из смеси 1,2 объема воды *P* и 8 объемов метанола *P*, прибавленного к смеси из 15 объемов эфира *P* и 77 объемов метилхлорида *P*, а затем с использованием подвижной фазы, состоящей из бутанола *P*, насыщенного водой *P*, толуола *P* и эфира *P* (5:15:80, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 5 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а) и по 25 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (б), последние два раствора наносят малыми количествами для получения пятен небольшого размера.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта при каждом элюировании.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление А:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты А:** основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения.

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым *P* и нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты В:** основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просмотре в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения. Значения  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (б) заметно выше значений  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

**Д.** 2 мг испытуемого образца прибавляют к 2 мл кислоты серной *P* и встряхивают до растворения. В течение 5 мин появляется интенсивное коричневатокрасное окрашивание и зеленая флуоресценция при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Полученный раствор прибавляют 10 мл воды *P* и перемешивают. Окраска исчезает, а раствор остается прозрачным. Флуоресценция при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм не исчезает.

## ИСПЫТАНИЯ

### Удельное оптическое вращение (2.2.7).

От +150 до +156 в пересчете на сухое вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в диоксане *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл тетрагидрофурана *P* и доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 2 мг ФСО гидрокортизона и 2 мг ФСО преднизолона растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 45°C;

– подвижная фаза: смешивают 220 мл тетрагидрофурана *P* с 700 мл воды *P*, выдерживают до установления равновесия, доводят водой *P* до объема 1000,0 мл и перемешивают;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– уравнивание колонки: не менее 30 мин со скоростью подвижной фазы 1 мл/мин;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (а) и (б); 20 мкл подвижной фазы в качестве контрольного опыта;

– время хроматографирования: 4-кратное время удерживания гидрокортизона.

**Времена удерживания:** преднизолон — около 14 мин; гидрокортизон — около 15,5 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,2 между пиками преднизолона и гидрокортизона. При необходимости изменяют содержание тетрагидрофурана в подвижной фазе.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма



площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Гидрокортизон в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 241,5 нм.

Содержание  $C_{21}H_{30}O_5$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 440.

#### ХРАНЕНИЕ

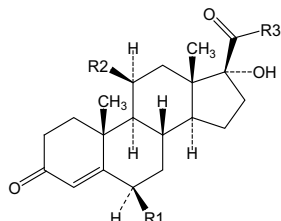
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

A. Преднизолон.

B. Кортизон.

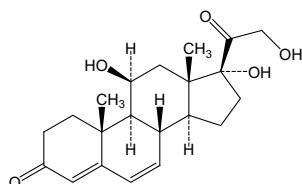
C. Гидрокортизона ацетат.



D. R1 = R2 = OH, R3 = CH<sub>2</sub>OH: 6β,11β,17,21-Тетрагидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (6β-гидрокси-гидрокортизон).

F. R1 = R2 = H, R3 = CH<sub>2</sub>OH: 17,21-Дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (вещество Рейштейна (Reichstein)).

G. R1 = H, R2 = OH, R3 = CHO: 11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-аль.

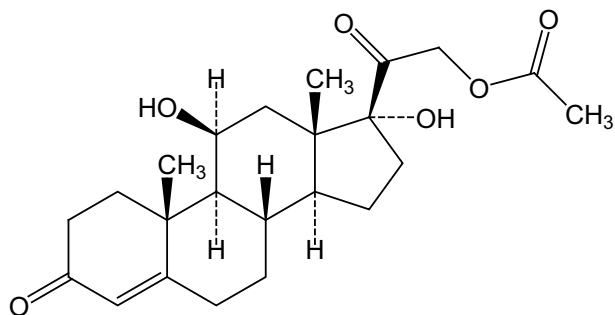


E. 11β,17,21-Тригидроксипрегна-4,6-диен-3,20-дион (Δ<sup>6</sup>-гидрокортизон).

## ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ

*Hydrocortisoni acetate*

**HYDROCORTISONE ACETATE**



$C_{23}H_{32}O_6$

М.м. 404,5

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гидрокортизона ацетат содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % 11β,17-дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-илацетата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, малорастворим в этаноле и в метиленхлориде.

Температура плавления: около 220°C с разложением.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: C, D, E.

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гидрокортизона ацетата # или спектр, представленный на рисунке 1.

B. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Смесь растворителей. Метанол *P* — метиленхлорид *P* (1:9, об/об).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10 мл этим же растворителями.

Раствор сравнения (a). 20 мг ФСО гидрокортизона ацетата растворяют в смеси в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 10 мг кортизона ацетата *P* растворяют в растворе сравнения (a) и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

Подвижная фаза: смесь из 1,2 объема воды *P* и 8 объемов метанола *P* прибавляют к смеси из 15 объемов эфира *P* и 77 объемов метиленхлорида *P*.

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

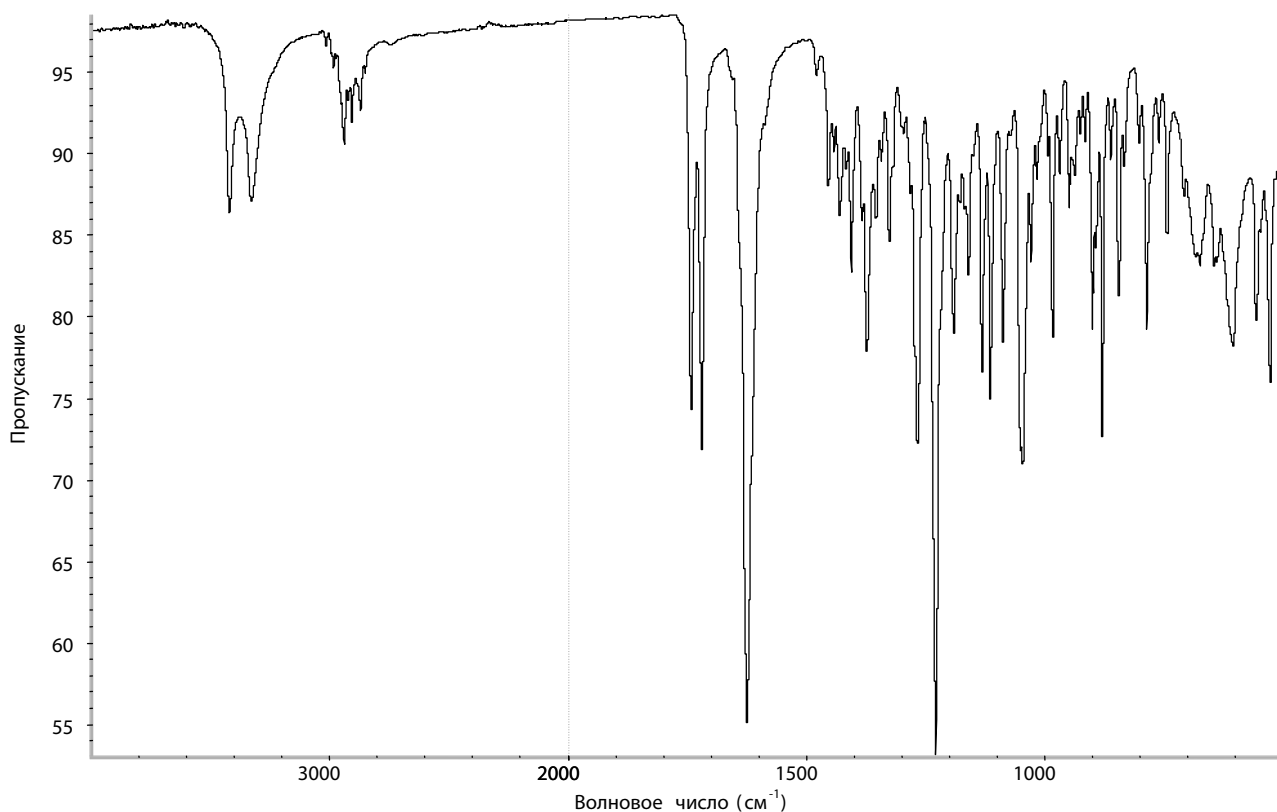


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО гидрокортизона ацетата.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление А:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты А:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым Р и нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты В:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просмотре в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор А). 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 10 мл.

**Испытуемый раствор (b).** 2 мл раствора А помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл со шлифом или с подходящей пробкой из политетрафторэтилена, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного Р и немедленно пропускают струю азота Р через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают пробкой, нагревают в водяной бане при температуре 45°C, защищая раствор от света, в течение 2 ч 30 мин и охлаждают.

**Раствор сравнения (а).** 25 мг ФСО гидрокортизона ацетата растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор В). 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (b).** 2 мл раствора В помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл со шлифом или с подходящей пробкой из политетрафторэтилена, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного Р и немедленно пропускают струю азота Р через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают пробкой, нагревают в водяной бане при температуре 45°C, защищая раствор от света, в течение 2 ч 30 мин и охлаждают.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

**Подвижная фаза:** смесь из 1,2 объема воды Р и 8 объемов метанола Р прибавляют к смеси из 15 объемов эфира Р и 77 объемов метиленхлорида Р.

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление А:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты А:** основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения.

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым Р и нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты В:** основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просмотре в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения. Значения  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b) заметно ниже значений  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

**Д.** 2 мг испытуемого образца прибавляют к 2 мл кислоты серной Р и встряхивают до растворения. В течение 5 мин появляется интенсивное коричневатое-красное окрашивание с зеленой флуоресценцией при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды Р и перемешивают. Окрашивание исчезает, а флуоресценция не исчезает.

**Е.** 10 мг испытуемого образца дают реакцию на ацетил (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +158 до +167 в пересчете на сухое вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в диоксане Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 2 мг ФСО гидрокортизона ацетата и 2 мг кортизона ацетата Р растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем окта-

децилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 400 мл ацетонитрила Р смешивают с 550 мл воды Р, выдерживают до установления равновесия, доводят водой Р до объема 1000,0 мл и перемешивают;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– уравнивание колонки: не менее 30 мин;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания гидрокортизона ацетата.

**Времена удерживания:** гидрокортизона ацетат — около 10 мин; кортизона ацетат — около 12 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (a):

– разрешение: не менее 4,2 между пиками гидрокортизона ацетата и кортизона ацетата; при необходимости изменяют содержание ацетонитрила в подвижной фазе.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь: на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1,0%); площадь не более одного из таких пиков может превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,5%);

– сумма примесей (не более 1,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Гидрокортизона ацетат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

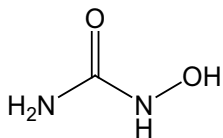
## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96% спиртом Р до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 241,5 нм.

Содержание  $C_{23}H_{32}O_6$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 395.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

**ГИДРОКСИКАРБАМИД***Hydroxycarbamidum***HYDROXYCARBAMIDE****CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****М.м. 76,1****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Гидроксикарбамид содержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % *N*-гидроксимочевина.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО гидроксикарбамида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО гидроксикарбамида растворяют по отдельности в 96 % спирте *P*, выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Мочевина». На хромато-

грамме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (с).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Мочевина.** Не более 0,5 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 1,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 12,5 мг мочевины *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 5 мг испытуемого образца и 5 мг мочевины *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* 50 мг ФСО гидроксикарбамида растворяют в воде *P* и доводят до объема 1,0 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

*Подвижная фаза:* пиридин *P* — вода *P* — этилацетат *P* (2:2:10, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором 10 г/л диметиламинобензальдегида *P* в 1 *M* растворе кислоты хлористоводородной.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

— на хроматограмме должны обнаруживаться два полностью разделенных пятна.

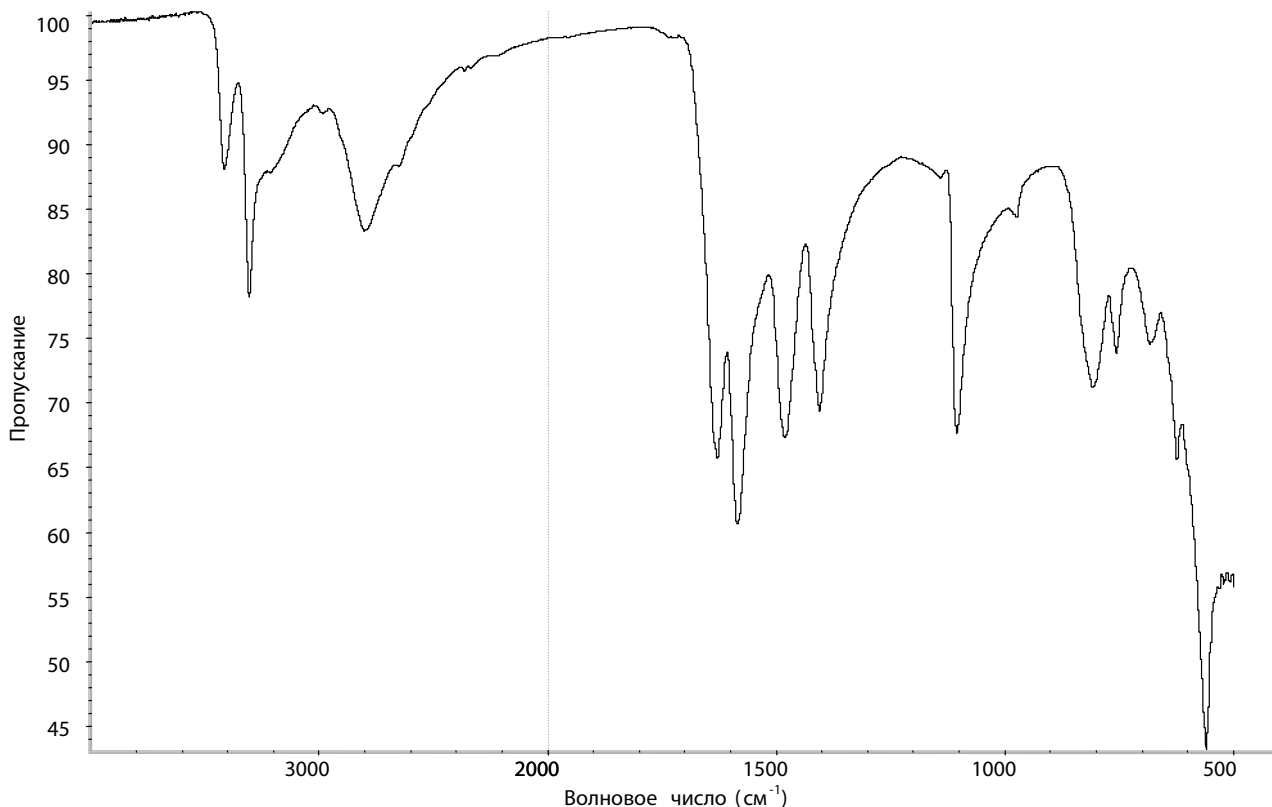


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО гидроксикарбамида.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее мочеви-не, должно быть не интенсивнее соответствующего пятна на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор (а).** 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** Раствор готовят непосредственно перед использованием. 0,100 г гидроксиламина гидрохлорида Р и 5 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 0,1 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 0,100 г ФСО гидросикарбамида растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: метанол Р — вода Р (5:95, об/об);

- скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 214 нм;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (б);

- время хроматографирования: 3-кратное время удерживания гидросикарбамида.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 1,0 между пиками примеси А и гидросикарбамида.

**Предельное содержание примесей:**

- любая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

- сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика раствора сравнения (б) (0,02%).

**Хлориды (2.4.4).** Не более 0,005 % (50 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод А).** Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Вода (2.5.12).** Не более 0,5 %. Определение проводят из 2,00 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола (2.4.14).** Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Гидросикарбамид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (с).

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

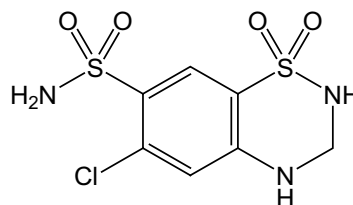
#### ПРИМЕСИ

А.  $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$ : Гидроксиламин.

## ГИДРОХЛОРТИАЗИД

*Hydrochlorothiazidum*

**HYDROCHLOROTHIAZIDE**



$\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$

М.м. 297,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гидрохлортиазид содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % 6-хлор-3,4-дигидро-2H-1,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамида-1,1-диоксида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96% спирте. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* В.

*Вторая идентификация:* А, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой Р до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 250 нм до 350 нм.

*Максимумы поглощения:* при 273 нм и при 323 нм.

*Отношение оптических плотностей:*  $A_{273}/A_{323}$  — от 5,4 до 5,7.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО гидрохлортиазида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО гидрохлортиазида растворяют по отдельности в минимальном количестве этанола Р1 и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 50 мг ФСО гидрохлортиазида растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 25 мг хлортиазида Р растворяют в растворе сравнения (а) и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

*Подвижная фаза:* этилацетат Р.

*Наносимый объем пробы:* 2 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта.

*Высушивание:* в потоке воздуха.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Д.** К 1 мг испытуемого образца прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора 0,5 г/л натриевой соли хромотроповой кислоты Р в охлажденной смеси вода Р — кислота серная Р (35:65, об/об) и осторожно нагревают. Появляется фиолетовое окрашивание.

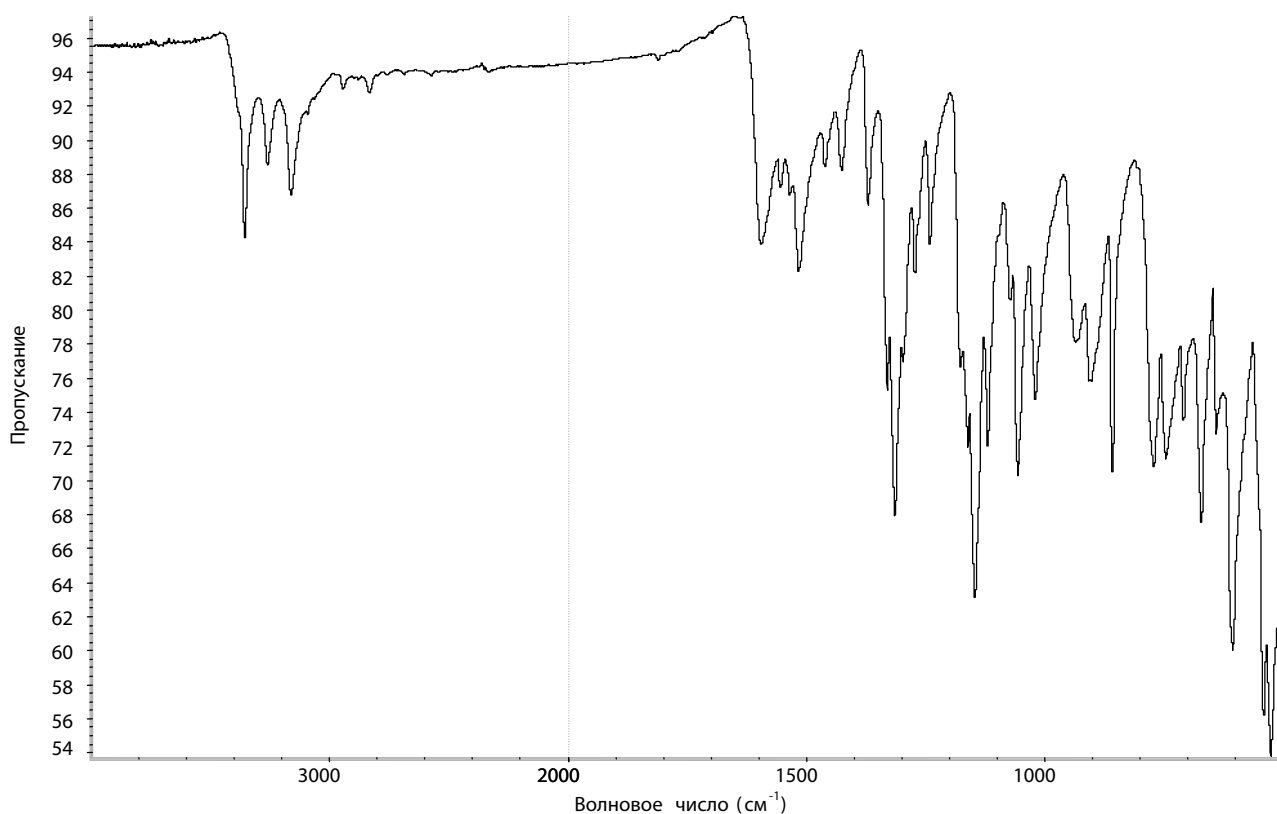


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО гидрохлортиазида.

## ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность или щелочность.** 0,5 г измельченного испытуемого образца встряхивают с 25 мл воды *P* в течение 2 мин и фильтруют. К 10 мл полученного фильтрата прибавляют 0,2 мл 0,01 *M* раствора натрия гидроксида и 0,15 мл раствора метилового красного *P*. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Смесь растворителей.** 50,0 мл смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и метанола *P1* доводят фосфатным буферным раствором *pH* 3,2 *P1* до объема 200,0 мл.

**Испытуемый раствор.** 30,0 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и метанола *P*, при необходимости используя ультразвук, и доводят фосфатным буферным раствором *pH* 3,2 *P1* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 15,0 мг ФСО гидрохлортиазида и 15,0 мг ФСО хлортиазида растворяют в 25,0 мл смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и метанола *P*, используя ультразвук при необходимости, и доводят фосфатным буферным раствором *pH* 3,2 *P1* до объема 100,0 мл. 5 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100 мл.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,1 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: к 940 мл фосфатного буферного раствора *pH* 3,2 *P1* прибавляют 60,0 мл метанола *P*, 10 мл тетрагидрофурана *P* и перемешивают;

– подвижная фаза В: к смеси из 500 мл метанола *P* и 500 мл фосфатного буферного раствора *pH* 3,2 *P1* прибавляют 50,0 мл тетрагидрофурана *P* и перемешивают;

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 224 нм;

– уравнивание колонки: не менее 20 мин с использованием подвижной фазы А;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (а) и (б); 10 мкл смеси растворителей в качестве контрольного опыта;

**Времена удерживания:** примесь А — около 7 мин; гидрохлортиазид — около 8 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси А и гидрохлортиазида; при необходимости слегка изменяют состав подвижной фазы или временную программу линейного градиента.

**Предельное содержание примесей:**

– примеси А, В, С (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей (не более 1%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05%).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,01 % (100 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 25 мл ацетона *P* и доводят водой *P* до объема 30 мл. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) *P* и 5 мл ацетона *P*, содержащего 15 % (об/об) воды *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Гидрохлортиазид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,120 г испытуемого образца растворяют в 50 мл диметилсульфоксида *P* и титруют 0,1 *M* раствором тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропанолe потенциометрически (2.2.20) до второго скачка титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

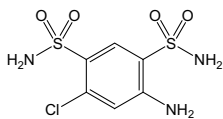
1 мл 0,1 *M* раствора тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропанолe соответствует 14,88 мг  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ .

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—17	100 → 55	0 → 45
17—30	55	45
30—35	55 → 100	45 → 0
35—50	100	0

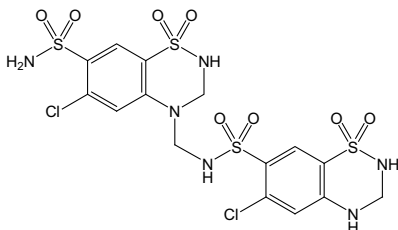
## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С.

А. Хлортиазид.



В. 4-Амино-6-хлорбензол-1,3-дисульфониламид (саламид).

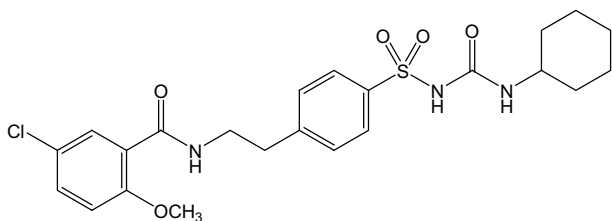


С. 6-Хлор-N-[(6-хлор-7-сульфамоил-2,3-дигидро-4Н-1,2,4-бензотиадазин-4-ил-1,1-диоксид)метил]-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин-7-сульфонамид-1,1-диоксид.

## ГЛИБЕНКЛАМИД

*Glibenclamidum*

**GLIBENCLAMIDE**



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

М.м. 494,0

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глибенкламид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 1-[[4-[2-[(5-хлор-2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]сульфонил]-3-циклогексилмочевины в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в метиленхлориде, малорастворим в 96% спирте и в метаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, E.

А. Температура плавления (2.2.14): от 169°C до 174°C.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р, при необходимости используют ультразвук, и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора 103 г/л кислоты хлористоводородной Р и доводят метанолом Р до объема 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 230 нм до 350 нм.

Максимум поглощения: при 300 нм и менее выраженный при 275 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме: при 300 нм — от 61 до 65; при 275 нм — от 27 до 32.

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках с калия бромидом Р.

Сравнение: ФСО глибенкламида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО глибенкламида увлажняют метанолом Р, растирают, сушат при температуре от 100°C до 105°C и используют для получения новых спектров.

Д. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО глибенкламида растворяют в смеси из равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

Подвижная фаза: 96% спирт Р — уксусная кислота ледяная Р — циклогексан Р — метиленхлорид Р (5:5:45:45, об/об/об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Е. 20 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты серной Р. Раствор прозрачный и обладает синей флуоресценцией в ультрафиолетовом свете при 365 нм. В полученном растворе растворяют 0,1 г хлоралгидрата Р. В течение 5 мин цвет раствора



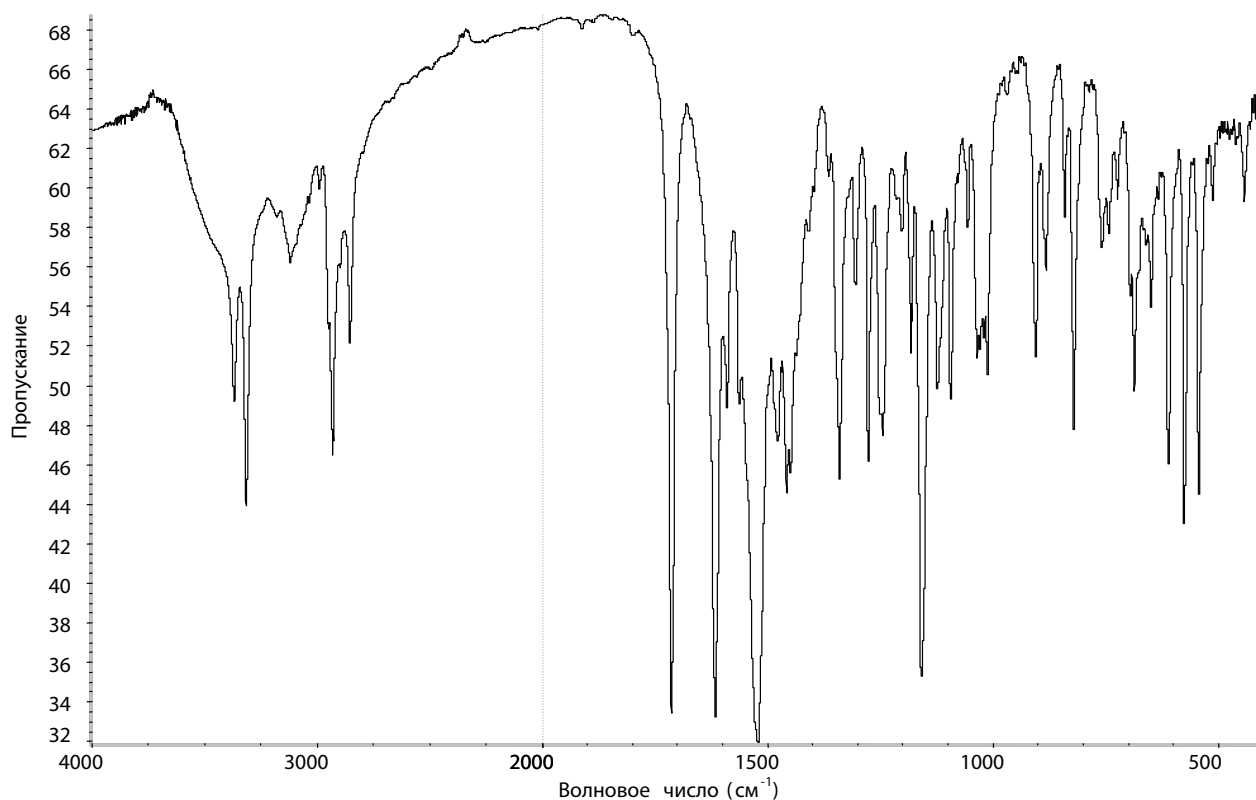


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО глибенкламида в дисках с калия бромидом Р.

изменяется на ярко-желтый, а через 20 мин появляется коричневатый оттенок.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. Готовят непосредственно перед использованием.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мг ФСО глибенкламида примеси А и 5,0 мг ФСО глибенкламида примеси В растворяют в метаноле Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом Р до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 5 мг ФСО гликлазида растворяют в метаноле Р, прибавляют 2 мл испытуемого раствора и доводят метанолом Р до объема 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– температура: 35°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смешивают 20 мл раствора 101,8 г/л свежеперегнанного триэтиламина Р, доведенного до рН 3,0 кислотой фосфорной Р, и 50 мл ацетонитрила Р; доводят водой Р до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: подвижная фаза А — вода Р — ацетонитрил Р (20:65:915, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—15	45	55
15—30	45 → 5	55 → 95
30—40	5	95
40—41	5 → 45	95 → 55
41—55	45	55

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Относительное удерживание** (по отношению к глибенкламиду; время удерживания — около 5 мин): примесь А — около 0,5; примесь В — около 0,6.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками глибенкламида и гликлазида.

**Предельное содержание примесей:**

– *примесь А* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примесь В* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *любая другая примесь*: на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,2 %), и площадь не более чем двух таких пиков может превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,1 %);

– *сумма других примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

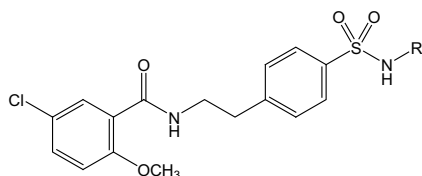
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Глибенкламид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 100 мл 96 % спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина Р, до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49,40 мг  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ .

#### ПРИМЕСИ



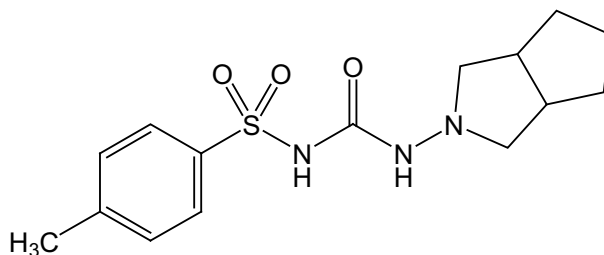
А. R = H: 5-Хлор-2-метокси-N-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]бензамид.

В. R = CO-OCH<sub>3</sub>: Метил-[[4-[2-[(5-хлор-2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]сульфонил]карбамат.

## ГЛИКЛАЗИД

*Gliclazidum*

**GLICLAZIDE**



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$

М.м. 323,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гликлазид содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 1-(гексагидроциклопента[с]-пиррол-2(1H)-ил)—3-[(4-метилфенил)сульфонил]мочевины в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление*: в дисках.

*Сравнение*: ФСО гликлазида # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Смесь растворителей.* Ацетонитрил Р — вода Р (45:55, об/об).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 23 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 50,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 5 мг испытуемого образца и 15 мг ФСО гликлазида примеси F растворяют в 23 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 50 мл. 1 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 20 мл.

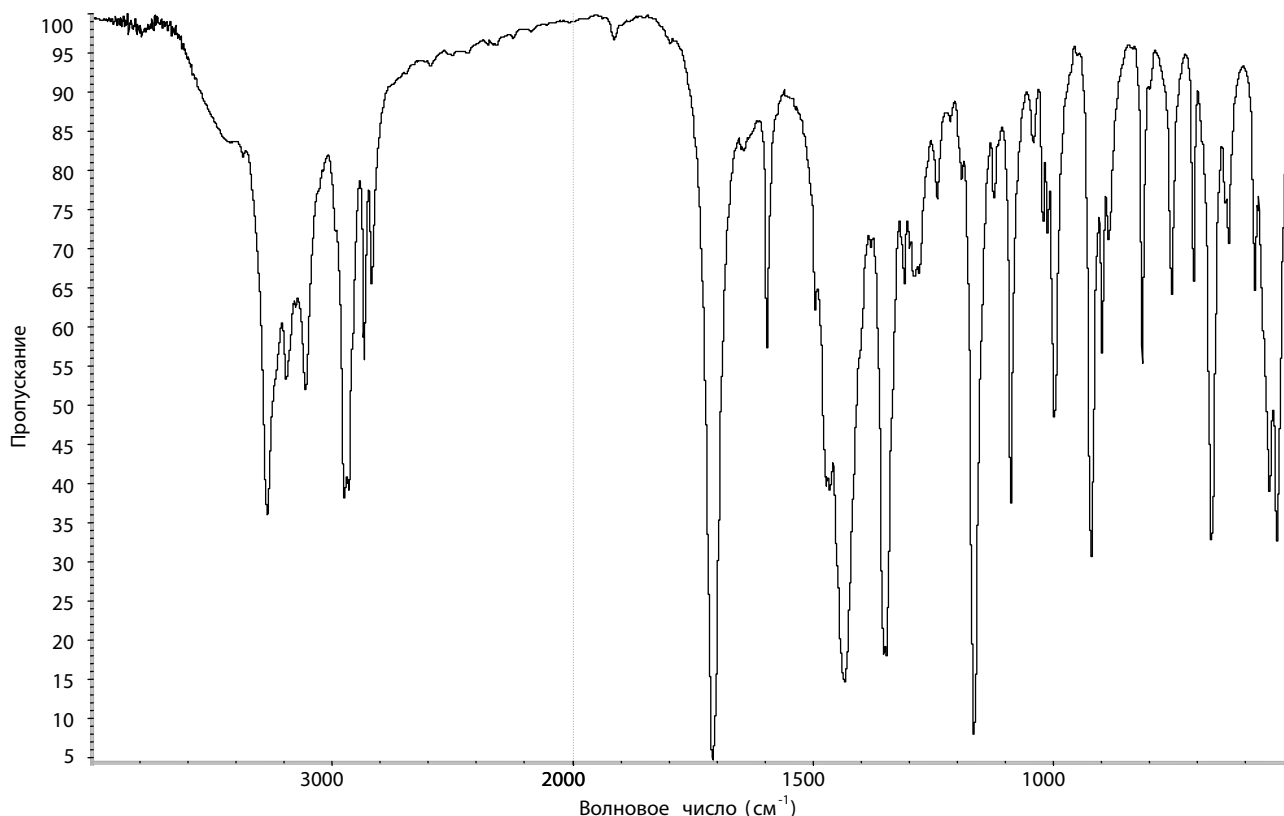


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО гликлазида в дисках с калия бромидом Р.

**Раствор сравнения (с).** 10,0 мг ФСО гликлазида примеси F растворяют в 45 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

- колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: триэтиламин Р — кислота трифторуксусная Р — ацетонитрил Р — вода Р (0,1:0,1:45:55, об/об/об/об);
- скорость подвижной фазы: 0,9 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 235 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 2-кратное время удерживания гликлазида.

**Относительное удерживание** (по отношению к гликлазиду; время удерживания — около 16 мин): примесь F — около 0,9.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 1,8 между пиками примеси F и гликлазида.

**Предельное содержание примесей:**

- примесь F (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей, кроме примеси F (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси F, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,02%).

**Примесь В.** Не более 0,0002% (2 ppm). Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Испытуемый раствор.** 0,400 г испытуемого образца растворяют в 2,5 мл диметилсульфоксида Р и доводят водой Р до объема 10,0 мл. Перемешивают в течение 10 мин, выдерживают при температуре 4°C в течение 30 мин и фильтруют.

**Раствор сравнения.** 20,0 мг ФСО гликлазида примеси В растворяют в диметилсульфоксиде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 12 мл диметилсульфоксида Р и доводят водой Р до объема 50,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 12 мл диметилсульфоксида Р и доводят водой Р до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– объем вводимой пробы: 50 мкл.

Время удерживания: примесь В — около 8 мин.

Предельное содержание примесей:

– примесь В: на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод F). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1,5 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,25 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Гликлазид в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

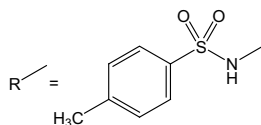
0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 32,34 мг  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ .

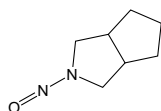
#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В, F.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, С, D, E, G.

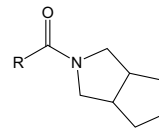


А. R-H: 4-Метилбензолсульфонамид.

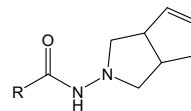


В. 2-Нитрозо-октагидроциклопента[с]пиррол.

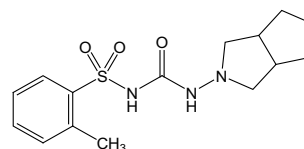
С. R-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: Этил[(4-метилфенил)сульфонил]карбамат.



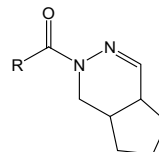
D. N-[(4-Метилфенил)сульфонил]гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксамид.



E. 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-3-(3,3а,4,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)мочевина.



F. 1-(Гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-3-[(2-метилфенил)сульфонил]мочевина.

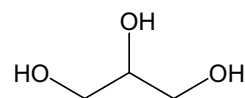


G. N-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2H-циклопента[д]пирдазин-2-карбоксамид.

## ГЛИЦЕРИН

*Glycerolum*

**GLYCEROL**



$C_3H_8O_3$

М.м. 92,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глицерин содержит не менее 98,0 % (м/м) и не более 101,0 % (м/м) пропан-1,2,3-триола в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Сиропообразная маслянистая на ощупь бесцветная или почти бесцветная прозрачная жидкость. Очень гигроскопичен.

Малорастворим в ацетоне, практически нерастворим в жирных и эфирных маслах. Смешивается с водой и с 96 % спиртом.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Показатель преломления» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** к 5 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл воды Р и тщательно перемешивают.

**Сравнение:** эталонный спектр пропускания глицерина 85 % по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** 1 мл испытуемого образца смешивают с 0,5 мл кислоты азотной Р. На полученный раствор наслаивают 0,5 мл раствора калия дихромата Р. На границе раздела жидкостей появляется синее кольцо. В течение 10 мин синее окрашивание не переходит в нижний слой.

**Д.** В выпарительной чашке нагревают 1 мл испытуемого образца с 2 г калия гидросульфата Р. Выделяющиеся пары (акролеин) окрашивают фильтровальную бумагу, импрегнированную щелочным раствором калия тетрайодмеркурата Р, в черный цвет.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 100,0 г испытуемого образца доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 200,0 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). 10 мл раствора S доводят водой Р до объема 25 мл. Полученный раствор должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 50 мл раствора S прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина Р. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание. # Раствор сохраняют для испытания «Эфиры».

**Показатель преломления** (2.2.6). От 1,470 до 1,475.

**Альдегиды.** Не более 0,001 % (10 ppm). 7,5 мл раствора S помещают в колбу со шлифом, прибавляют 7,5 мл воды Р и 1,0 мл обесцвеченного раствора парарозанилина Р. Колбу укупоривают и выдерживают при температуре  $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при 552 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного аналогично и в то же самое время с использованием 7,5 мл эталонного раствора формальдегида (5 ppm  $\text{CH}_2\text{O}$ ) Р и 7,5 мл воды Р. Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет розового окрашивания.

**Эфиры.** К конечному раствору, полученному в испытании «Кислотность или щелочность», прибавляют 10,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин, охлаждают и при-

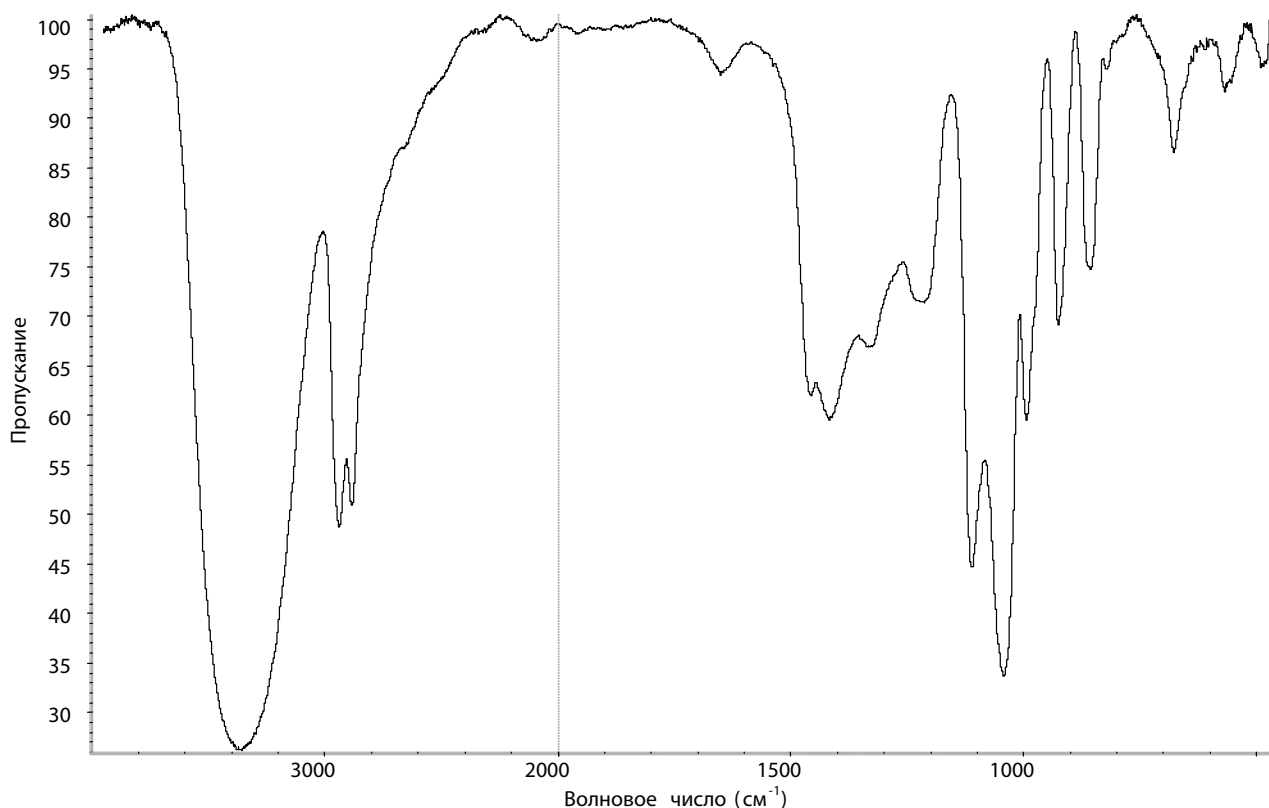


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания глицерина 85 %.

бавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*. На титрование полученного раствора должно пойти не менее 8,0 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной.

**Примесь А и сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28).

**Испытуемый раствор.** 10,0 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мл раствора глицерина *P1* доводят водой *P* до объема 20,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 1,000 г диэтиленгликоля *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (б) доводят раствором сравнения (а) до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (а) до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (д).** 1,0 мл испытуемого раствора смешивают с 5,0 мл раствора сравнения (б) и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (е).** 5,0 мл раствора сравнения (б) доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 30 м и диаметром 0,53 мм, покрытая слоем полимера с 6% полицианопротилфенилсилоксана и 94% полидиметилсилоксана;

– детектор: пламенно-ионизационный;

– газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;

– деление потока: 1:10;

– линейная скорость: 38 см/с;

– объем вводимой пробы: 0,5 мкл;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0	100
	0—16	100 → 220
	16—20	220
Блок ввода проб		220
Детектор		250

**Порядок выхода пиков:** примесь А, глицерин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (д):

– разрешение: не менее 7,0 между пиками примеси А и глицерина.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– любая другая примесь со временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерина (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика со временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерина, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей со временами удерживания большими, чем время удерживания глицерина (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков с временами удерживания большими, чем время удерживания глицерина, не должна превышать 5-кратную площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (е) (0,05%).

**Галогенпроизводные.** Не более 0,0035% (35 ppm). К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*, 5 мл воды *P* и 50 мг никель-алюминиевого сплава, свободного от галогенов, *P*. Смесь нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой *P* до получения 25 мл фильтрата. К 5 мл фильтрата прибавляют 4 мл 96% спирта *P*, 2,5 мл воды *P*, 0,5 мл кислоты азотной *P* и 0,05 мл раствора серебра нитрата *P2* и перемешивают. Через 2 мин полученный раствор по степени мутности не должен превышать эталон, приготовленный в то же самое время путем смешивания 7,0 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) *P*, 4 мл 96% спирта *P*, 0,5 мл воды *P*, 0,5 мл кислоты азотной *P* и 0,05 мл раствора серебра нитрата *P2*.

**Сахара.** К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной *P* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Прибавляют 3 мл раствора натрия гидроксида *P*, свободного от карбонатов (приготовленного как указано для 1 *M* раствора натрия гидроксида (4.2.2), свободного от карбонатов), перемешивают и прибавляют по каплям 1 мл свежеприготовленного раствора меди сульфата *P*. Раствор должен быть прозрачным и иметь синее окрашивание. Продолжают нагревание на водяной бане в течение 5 мин. Не должно образовываться осадка, должно сохраняться синее окрашивание.

**Хлориды (2.4.4).** Не более 0,001% (10 ppm). 1 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) *P*, доведенного водой *P* до объема 15 мл.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод А).** Не более 0,0005% (5 ppm). 8 мл раствора *S* до-

дят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P*.

**Вода** (2.5.12). Не более 2,0 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,01 %. Определение проводят из 5,0 г испытуемого образца после кипячения и прокаливания.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Глицерин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,075 г испытуемого образца тщательно перемешивают с 45 мл воды *P*, прибавляют 25,0 мл смеси из 1 объема 0,1 *M* раствора кислоты серной и 20 объемов 0,1 *M* раствора натрия перйодата. Выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин. Прибавляют 5 мл раствора 500 г/л этиленгликоля *P* и выдерживают в защищенном от света месте в течение 20 мин. Титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*.

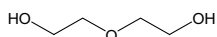
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 9,21 мг  $C_3H_8O_3$ .

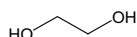
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ



*A*. 2,2'-Оксиэтанол (диэтиленгликоль).



*B*. Этан-1,2-диол (этиленгликоль).

*C*. Пропиленгликоль.

### ГЛИЦЕРИН 85 %

*Glycerolum (85 per centum)*

**GLYCEROL (85 PER CENT)**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глицерин 85 % представляет собой водный раствор пропан-1,2,3-триола. Содержит не менее 83,5 % (*м/м*) и не более 88,5 % (*м/м*) пропан-1,2,3-триола ( $C_3H_8O_3$ ; *М.м.* 92,1).

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Сиропобразная маслянистая на ощупь бесцветная или почти бесцветная прозрачная жидкость. Очень гигроскопичен.

Малорастворим в ацетоне, практически нерастворим в жирных и эфирных маслах. Смешивается с водой и с 96 % спиртом.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: A, B.*

*Вторая идентификация: A, C, D.*

**A**. Испытуемый образец выдерживает испытание «Показатель преломления», как указано в разделе «Испытания».

**B**. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение: эталонный спектр пропускания глицерина 85 % по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.*

**C**. 1 мл испытуемого образца смешивают с 0,5 мл кислоты азотной *P*. На полученный раствор наслаивают 0,5 мл раствора калия дихромата *P*. На границе раздела жидкостей появляется синее кольцо. В течение 10 мин синее окрашивание не переходит в нижний слой.

**D**. В выпарительной чашке нагревают 1 мл испытуемого образца с 2 г калия гидросульфата *P*. Выделяющиеся пары (акролеин) окрашивают фильтровальную бумагу, импрегнированную щелочным раствором калия тетраодмеркурата *P*, в черный цвет.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S**. 117,6 г испытуемого образца доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 200,0 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод *II*). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 25 мл. Полученный раствор должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность**. К 50 мл раствора *S* прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание. # Раствор сохранения для испытания «Эфиры».

**Показатель преломления** (2.2.6). От 1,449 до 1,455.

**Альдегиды**. Не более 0,001 % (10 ppm). 7,5 мл раствора *S* помещают в колбу со шлифом, прибавляют 7,5 мл воды *P* и 1,0 мл обесцвеченного раствора парарозанилина *P*. Колбу укупоривают и выдерживают при температуре  $(25 \pm 1)^\circ C$  в течение 1 ч. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при 552 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного аналогично и в то же самое время с использованием 7,5 мл эталонного раствора формальдегида (5 ppm  $CH_2O$ ) *P* и 7,5 мл воды *P*. Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет розового окрашивания.

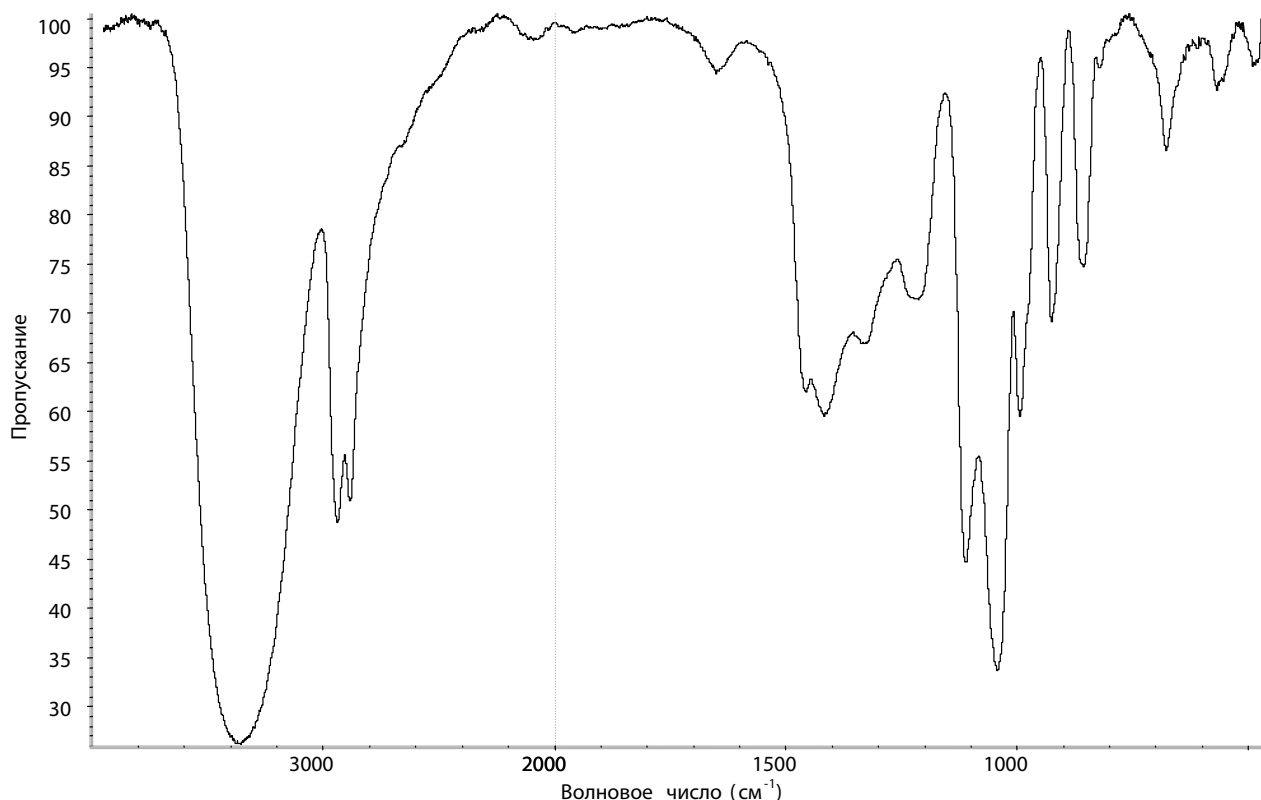


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания глицерина 85 %.

**Эфиры.** К конечному раствору, полученному в испытании «Кислотность или щелочность», прибавляют 10,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин, охлаждают и прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина Р. На титрование полученного раствора должно пойти не менее 8,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

**Примесь А и сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28).

**Испытуемый раствор.** 10,0 мл раствора S доводят водой Р до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 11,8 мл раствора глицерина 85% Р1 доводят водой Р до объема 20,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,000 г диэтиленгликоля Р растворяют в воде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят раствором сравнения (а) до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (а) до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 1,0 мл испытуемого раствора смешивают с 5,0 мл раствора сравнения (b) и доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (е).** 5,0 мл раствора сравнения (b) доводят водой Р до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 30 м и диаметром 0,53 мм, покрытая слоем полимера с 6 % полицианопропилфенилсилоксана и 94 % полидиметилсилоксана;

– детектор: пламенно-ионизационный;

– газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

– деление потока: 1:10;

– линейная скорость: 38 см/с;

– объем вводимой пробы: 0,5 мкл;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0	100
	0—16	100 → 220
	16—20	220
Блок ввода проб		220
Детектор		250

Порядок выхода пиков: примесь А, глицерин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 7,0 между пиками примеси А и глицерина.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);



– любая другая примесь со временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерина (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика со временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерина, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей со временами удерживания большими, чем время удерживания глицерина (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков с временами удерживания большими, чем время удерживания глицерина, не должна превышать 5-кратную площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (е) (0,05%).

**Галогенпроизводные.** Не более 0,003% (30 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р, 5 мл воды Р и 50 мг никель-алюминиевого сплава, свободного от галогенов, Р. Смесь нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой Р до получения 25 мл фильтрата. К 5 мл фильтрата прибавляют 4 мл 96% спирта Р, 2,5 мл воды Р, 0,5 мл кислоты азотной Р и 0,05 мл раствора серебра нитрата Р2 и перемешивают. Через 2 мин полученный раствор по степени мутности не должен превышать эталон, приготовленный в то же самое время путем смешивания 7,0 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р, 4 мл 96% спирта Р, 0,5 мл воды Р, 0,5 мл кислоты азотной Р и 0,05 мл раствора серебра нитрата Р2.

**Сахара.** К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной Р и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Прибавляют 3 мл раствора натрия гидроксида Р, свободного от карбонатов (приготовленного как указано для 1 М раствора натрия гидроксида (4.2.2), свободного от карбонатов), перемешивают и прибавляют по каплям 1 мл свежеприготовленного раствора меди сульфата Р. Раствор должен быть прозрачным и иметь синее окрашивание. Продолжают нагревание на водяной бане в течение 5 мин. Не должно образовываться осадка, должно сохраняться синее окрашивание.

**Хлориды (2.4.4).** Не более 0,001% (10 ppm). 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р, доведенного водой Р до объема 15 мл.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод А).** Не более 0,0005% (5 ppm). 8 мл раствора S доводят водой Р до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тя-

желые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Вода (2.5.12).** Не менее 12,0% и не более 16,0%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,01%. Определение проводят из 5,0 г испытуемого образца после кипячения и прокалывания.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Глицерин 85% в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,075 г испытуемого образца тщательно перемешивают с 45 мл воды Р, прибавляют 25,0 мл смеси из 1 объема 0,1 М раствора кислоты серной и 20 объемов 0,1 М раствора натрия перйодата. Выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин. Прибавляют 5 мл раствора 500 г/л этиленгликоля Р и выдерживают в защищенном от света месте в течение 20 мин. Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р.

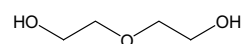
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9,21 мг  $C_3H_8O_3$ .

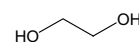
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ



А. 2,2'-Оксидиэтанол (диэтиленгликоль).



В. Этан-1,2-диол (этиленгликоль).

С. Пропиленгликоль.

## ГЛИЦИН

*Glycinum*

**GLYCINE**



$C_2H_5NO_2$

**М.м. 75,1**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глицин содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 2-аминоуксусной кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: А.*

*Вторая идентификация: В, С.*

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО глицина # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО глицина растворяют по отдельности в минимальном количестве спирта (60%, об/об) *Р* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *Р*, прибавляют 1 мл раствора натрия гипохлорита концентрированного *Р* и кипятят в течение 2 мин. Прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной *Р* и кипятят в течение 4—5 мин. Прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной *Р* и 1 мл раствора 20 г/л резорцина *Р* и кипятят в течение 1 мин. Охлаждают, прибавляют 10 мл воды *Р* и перемешивают.

К 5 мл полученного раствора прибавляют 6 мл раствора натрия гидроксида разведенного *Р*. Полученный раствор имеет фиолетовую окраску и зеленовато-желтую флуоресценцию. Через несколько минут окраска изменяется на оранжевую, а затем на желтую. Интенсивная флуоресценция сохраняется.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>7</sub>.

**pH** (2.2.3). От 5,9 до 6,4. 10 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, *Р* до объема 20 мл.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор (a).* 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (b).* 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *Р* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (a).* 10 мг ФСО глицина растворяют в воде *Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *Р* до объема 200 мл.

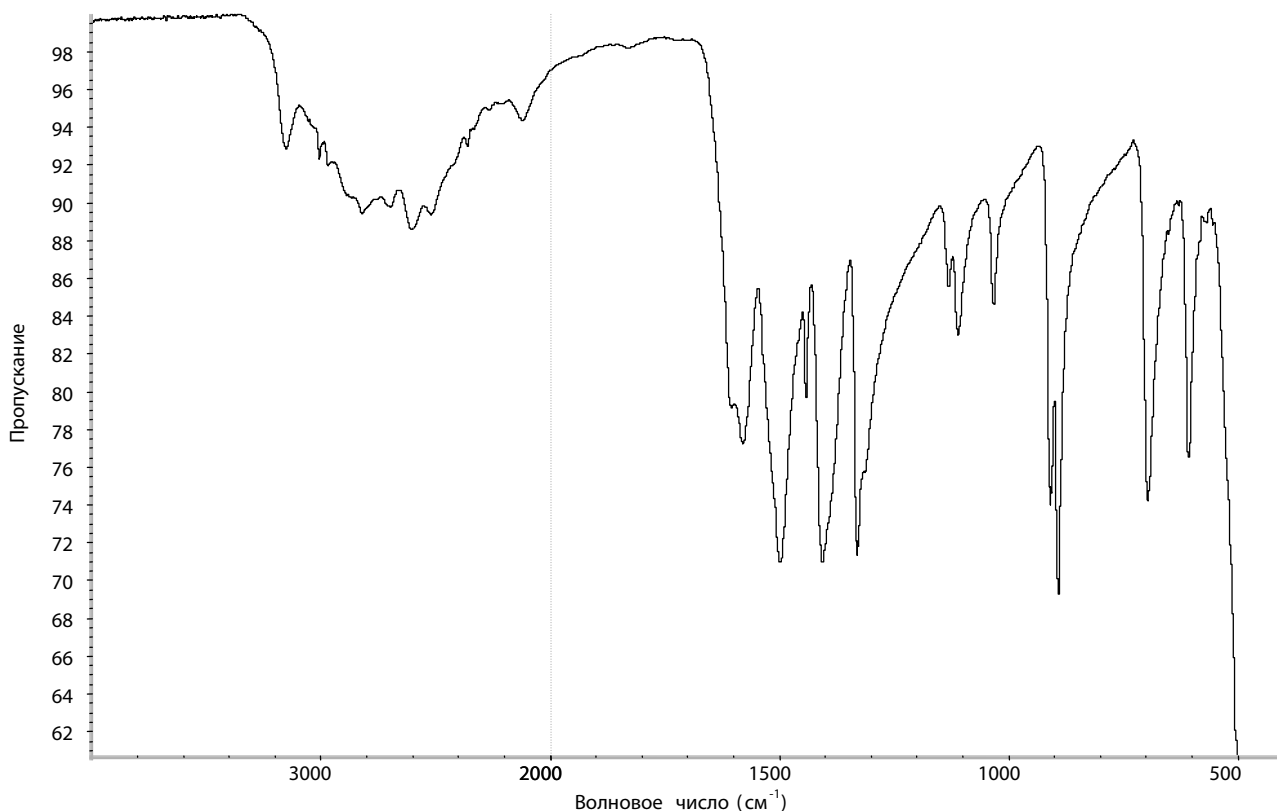


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО глицина.

Раствор сравнения (с). 10 мг ФСО глицина и 10 мг ФСО аланина растворяют в воде Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем целлюлозы для хроматографии Р.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р — вода Р — бутанол Р (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: при температуре 80°C в течение 30 мин.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,0075 % (75 ppm). 0,67 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 15 мл этим же растворителем.

**# Мышьяк** (2.4.2, метод А). Не более 0,0002% (2 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на мышьяк.

**# Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,0065 % (65 ppm). 2,31 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001% (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Глицин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

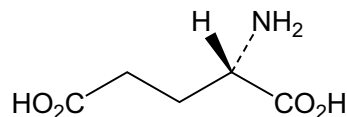
70,0 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл муравьиной кислоты безводной Р, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной Р и немедленно после растворения титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 7,51 мг  $C_2H_5NO_2$ .

## ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

*Acidum glutamicum*

**GLUTAMIC ACID**



$C_5H_9NO_4$

М.м. 147,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глутаминовая кислота содержит не менее 98,5% и не более 100,5% (2S)-2-аминопентандиовой кислоты из расчета на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в кипящей воде, малорастворим в холодной воде, практически нерастворим в уксусной кислоте, в ацетоне и в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО глутаминовой кислоты # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО глутаминовой кислоты растворяют по отдельности в минимальном количестве воды Р, выпаривают при температуре 60°C до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (б) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Д.** К 2,0 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р и от 3,0 мл до 3,5 мл 1 М раствора натрия гидроксида до появления красного окрашивания. К полученному раствору прибавля-

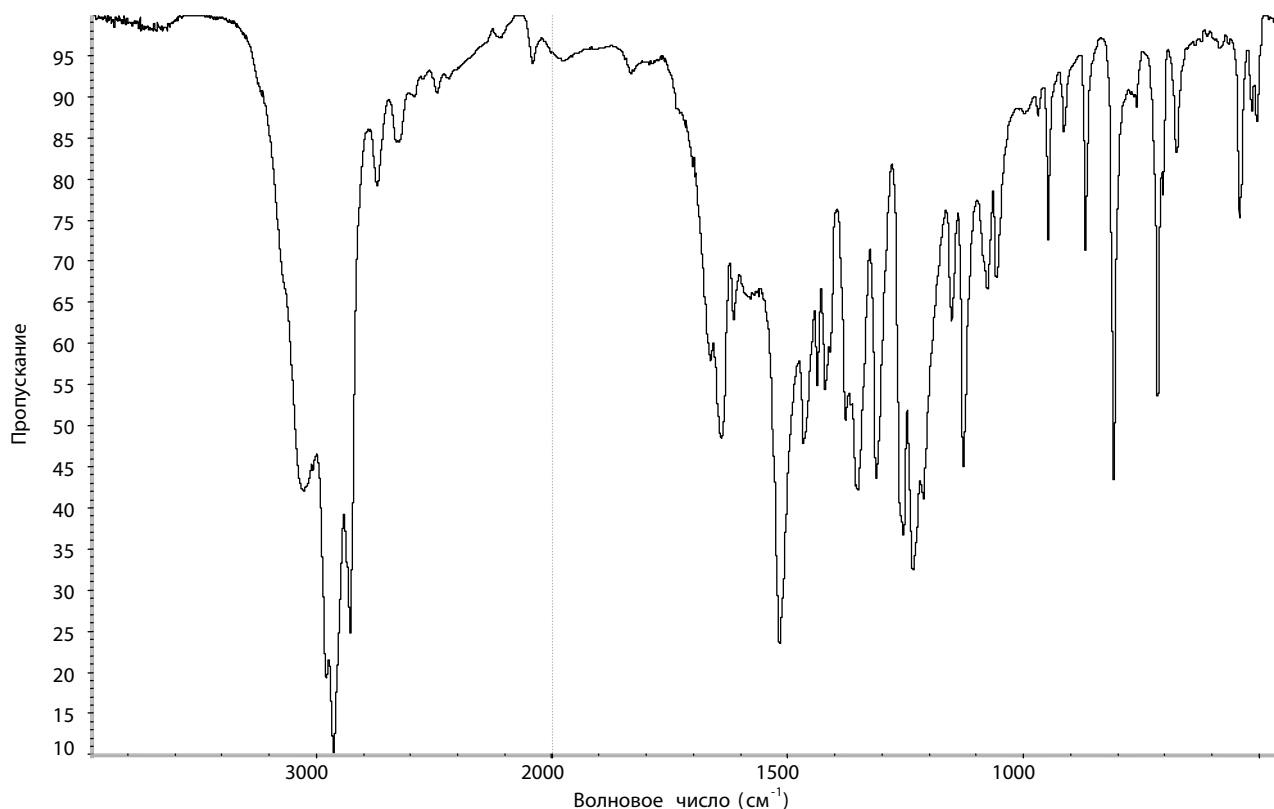


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО глутаминовой кислоты в дисках с калия бромидом Р.

ют смесь из 3 мл раствора формальдегида Р, 3 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р и 0,1 мл раствора фенолфталеина Р, к которой прибавлен 1 М раствор натрия гидроксида до появления розового окрашивания. Раствор обесцвечивается. Прибавляют 1 М раствор натрия гидроксида до появления красного окрашивания. Общий объем, израсходованного 1 М раствора натрия гидроксида составляет от 4,0 мл до 4,7 мл.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,00 г испытуемого образца, растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной при осторожном нагревании и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +30,5 до +32,5 в пересчете на сухое вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в 5 мл раствора аммиака разведенного Р2 и доводят водой Р до объема 10 мл.

**Испытуемый раствор (б).** 1 мл испытуемого раствора (а) доводят водой Р до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО глутаминовой кислоты растворяют в воде Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 5 мл испытуемого раствора (б) доводят водой Р до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10 мг ФСО глутаминовой кислоты и 10 мг ФСО аспарагиновой кислоты растворяют в воде Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная Р — вода Р — бутанол Р (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл; пластинку сушат в потоке воздуха в течение 15 мин.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 0,25 г испытуемого образца раство-

ряют в 3 мл кислоты азотной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 15 мл. Раствор, к которому прибавляют 1 мл воды *P* вместо кислоты азотной разведенной *P*, должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03 % (300 ppm). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод *B*). Не более 0,02 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли (200 ppm). Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P*.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетонем *P*1 порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды *P* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *D*). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Глутаминовая кислота в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:50, на питательные среды № 8 и № 11 — из разведения 1:20, на питательную среду № 2 — из разведения 1:10

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,130 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* при осторожном нагревании и охлаждают. Титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида, используя 0,1 мл раствора бромтимолового синего *P*1 в качестве индикатора, до изменения окраски раствора от желтой до синей.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 14,71 мг  $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$ .

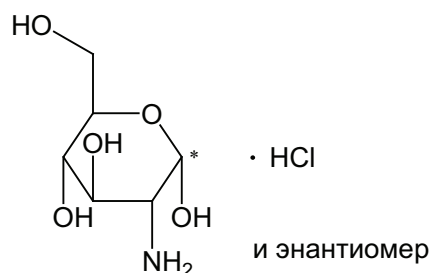
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## # ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИД

*Glucosamini hydrochloridum*

### GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE



$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$

М.м. 215,6

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глюкозамина гидрохлорид содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % 2-амино-2-деокси-β-D-глюкопиранозы гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый кристаллический порошок.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Просматривают хроматограммы, полученные в разделе «Количественное определение». На хроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика соответствует времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

**B.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

**C.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +70,0 до +73,0 в пересчете на сухое вещество. Измеряют угол оптического вращения раствора 25 г/л испытуемого образца через 3 ч после приготовления.

**pH** (2.2.3). От 3,0 до 5,0. Измеряют pH раствора 20 г/л испытуемого образца.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,24 %. 210 мг испытуемого образца растворяют в 30—40 мл воды *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. Эталон готовят с использованием 15 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) *P*.

**Мышьяк** (2.4.2, метод *A*). Не более 0,0003 % (3 ppm). Определение проводят из 0,33 г испытуемого образца с использованием 1 мл эталонного раствора мышьяка (1 ppm *As*) *P*.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *A*). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использо-

ванием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Глюкозамина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Испытуемый раствор.** К 90 мг испытуемого образца прибавляют 40—45 мл воды для хроматографии Р, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 15—20 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят водой для хроматографии Р до объема 10,0 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

**Раствор сравнения.** К 90 мг ФСО глюкозамина гидрохлорида прибавляют 40—45 мл воды для хроматографии Р, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 15—20 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят водой для хроматографии Р до объема 10,0 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 150 мм и внутренним диаметром 3,0 мм, заполненная силикагелем фенилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 3,5 мкм;
- подвижная фаза: вода для хроматографии Р — ацетонитрил для хроматографии Р1 (80:20, об/об);
- температура: 20°C;
- скорость подвижной фазы: 0,3 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 195 нм;
- объем вводимой пробы: 5 мкл;
- время хроматографирования: 7 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

- число теоретических тарелок: не менее 200, рассчитанное по пику глюкозамина;
- относительное стандартное отклонение: не более 2,0 %, рассчитанное для площади пика глюкозамина;
- фактор асимметрии: не менее 0,60 для пика глюкозамина.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 15°C до 25°C.

### # ДЕГОТЬ БЕРЕЗОВЫЙ

*Pix liquida Betulae (Oleum Rusci)*

#### BIRCH TAR

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Деготь березовый представляет собой продукт сухой перегонки наружной части коры (отборной бересты) березы.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Густая маслянистая неклеякая на ощупь жидкость черного цвета, в отраженном свете имеет голубовато-зеленый или зеленоватосиний отлив. Запах специфический.

Смешивается с эфиром, хлороформом, растворяется в этаноле и в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Относительная плотность: от 0,925 до 0,950.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1 г испытуемого образца встряхивают с 10 мл воды Р и прибавляют 2 капли раствора 30 г/л железа (III) хлорида Р. Появляется зеленоватое окрашивание.

**В.** 1 г испытуемого образца встряхивают с 10 мл воды Р и прибавляют 10 мл раствора кальция гидроксида Р. Появляется темно-коричневое или коричневатокрасное окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Чистота.** Каплю испытуемого образца помещают на фильтровальную бумагу. Должно образоваться светлое маслянистое пятно без узора или налета.

**Наличие осадка.** 5 г испытуемого образца помещают в пробирку и выдерживают при температуре 20°C в течение 24 ч. Не должен образовываться осадок.

**Смоли и осиноиый деготь.** К 5 г испытуемого образца прибавляют 50 мл воды Р, взбалтывают и выдерживают до полного разделения слоев. Окраска водного слоя не должна изменяться.

**Нефть и минеральные масла.** К 1 г испытуемого образца прибавляют 50 мл ацетона Р и встряхивают. Испытуемый образец должен полностью раствориться.

**Нерастворимые в бензине вещества.** Не более 6,0 %. 2,000 г испытуемого образца помещают в предварительно высушенную при температуре 105°C и взвешенную пробирку, прибавляют 16 мл бензина Р, тщательно перемешивают, выдерживают до оседания частиц и слива-

ют надосадочную жидкость. Осадок высушивают сначала на водяной бане, а затем в сушильном шкафу при температуре 105°C в течение 3 ч. Масса полученного остатка не должна превышать 120 мг.

**Кислотное число** (2.5.1). От 15 до 25.

**Число омыления** (2.5.6). От 36 до 60.

**Эфирное число** (2.5.2). Не более 45.

**Вода** (2.2.13). Не более 0,5%. Определение проводят из 200 г испытуемого образца. Навеску испытуемого образца помещают в сухую колбу (при определении не используют толуол *P* и воду *P* для первого отгона). Содержание воды в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{100 \cdot V}{m}$$

где:

*V* — объем воды, определенный при отгоне, мл;

*m* — масса навески испытуемого образца, г.

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Деготь березовый в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 3, № 8 проводят из разведения 1:50, на питательную среду № 2 — из разведения 1:20.

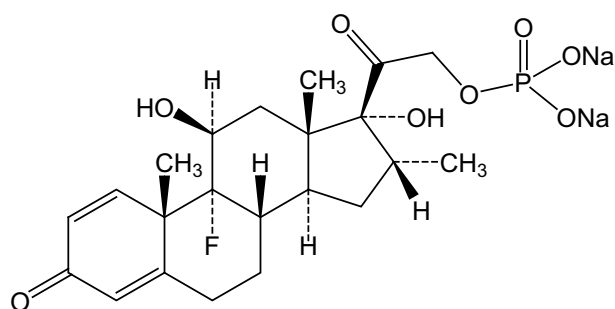
#### ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ДЕКСАМЕТАЗОНА НАТРИЯ ФОСФАТ

*Dexamethasoni natrii phosphas*

**DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE**



**C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FNa<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P**

**М.м. 516,4**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дексаметазона натрия фосфат содержит не менее 97,0% и не более 103,0% 9-фтор-11β,17-дигидрокси-16α-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-ила динатрия фосфата в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Очень гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96% спирте, практически нерастворим в метилхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* В, С,

*Вторая идентификация:* А, С, D, E, F.

**А.** 10,0 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P* и доводят этанолом *P* до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора помещают в пробирку со шлифом, прибавляют 10,0 мл раствора фенилгидразина в серной кислоте *P*, перемешивают, нагревают в водяной бане при температуре 60°C в течение 20 мин и немедленно охлаждают. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная в максимуме при 419 нм, — не менее 0,20.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО дексаметазона натрия фосфата # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО дексаметазона натрия фосфата растворяют по отдельности в минимальном количестве 96% спирта *P*, выпаривают на водяной бане до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 20 мг ФСО дексаметазона натрия фосфата растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг ФСО преднизолона натрия фосфата растворяют в растворе сравнения (а) и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> *P*.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление А:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты А:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

*Проявление В:* пластинку опрыскивают спиртовым раствором кислоты серной *P*, нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматри-



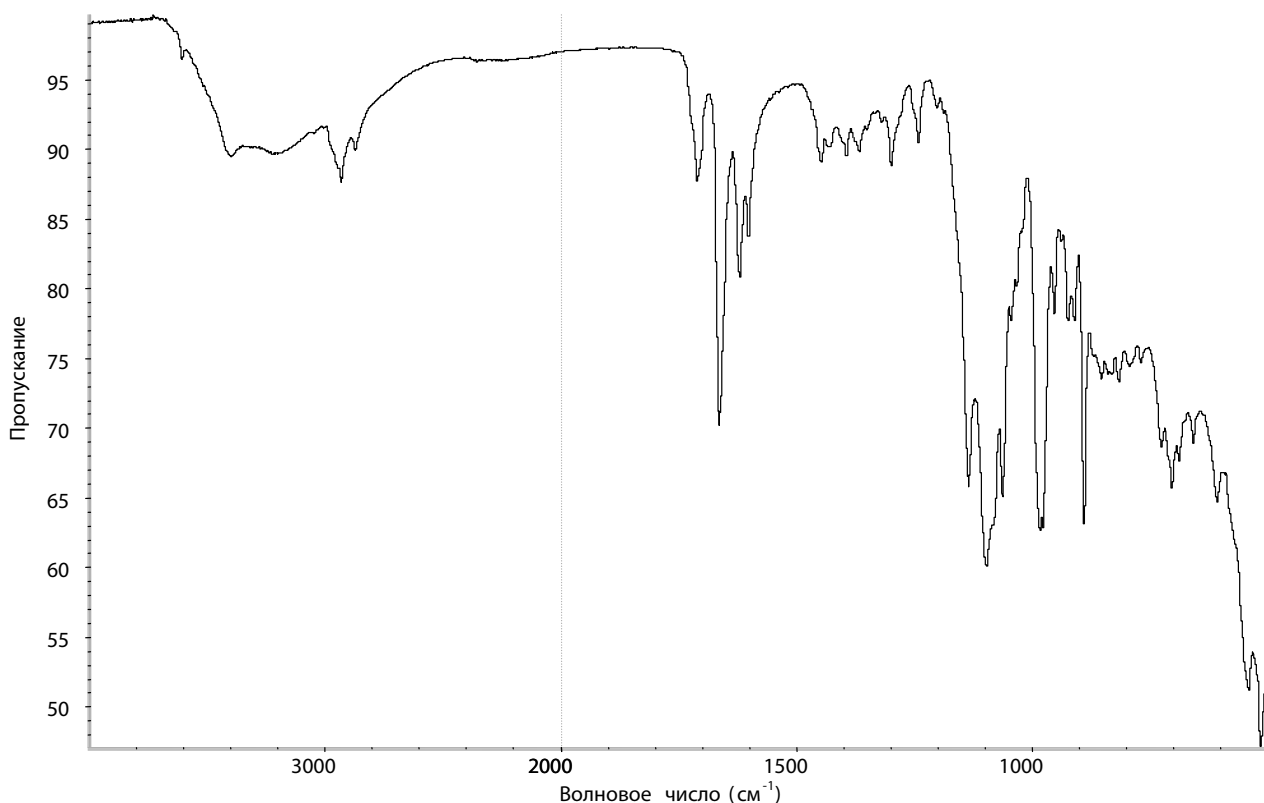


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО дексаметазона натрия фосфата.

вают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты В:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– на хроматограмме обнаруживаются два пятна, которые могут быть не полностью разделены.

**Д.** К 2 мл кислоты серной Р прибавляют 2 мг испытуемого образца и встряхивают до растворения. В течение 5 мин появляется бледное желтовато-коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды Р и перемешивают. Окраска тускнеет, а раствор остается прозрачным.

**Е.** 5 мг испытуемого образца смешивают с 45 мг магнезия оксида тяжелого Р и прокалывают в тигле до получения почти белого остатка (обычно менее 5 мин). Охлаждают, прибавляют 1 мл воды Р, 0,05 мл раствора фенолфталеина Р1, около 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р до получения бесцветного раствора и фильтруют. К свежеприготовленной смеси из 0,1 мл раствора ализарина S Р и 0,1 мл раствора циркония нитрата Р прибавляют 1,0 мл полученного фильтра, смешивают, выдерживают в течение 5 мин

и сравнивают окраску полученного раствора с окраской контрольного опыта, приготовленного таким же образом. Окраска испытуемого раствора желтая, а контрольного опыта — красная.

**Е.** К 40 мг испытуемого образца прибавляют 2 мл кислоты серной Р и осторожно нагревают до выделения белых паров, прибавляют по каплям кислоту азотную Р, продолжают нагревание до получения почти бесцветного раствора и охлаждают. Прибавляют 2 мл воды Р, нагревают до тех пор, пока белые пары не начнут снова выделяться, охлаждают, прибавляют 10 мл воды Р и нейтрализуют раствором аммиака разведенного Р1 по красной лакмусовой бумаге Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на натрий (2.3.1) и реакцию (б) на фосфаты (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность (2.2.1).** Раствор должен быть прозрачным.

**Цветность (2.2.2, метод II).** Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>7</sub>.

**pH (2.2.3).** От 7,5 до 9,5.

**Удельное оптическое вращение (2.2.7).** От +75 до +83 в пересчете на безводное вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.



**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 2 мг ФСО дексаметазона натрия фосфата и 2 мг ФСО бетаметазона натрия фосфата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: в коническую колбу вместимостью 250 мл помещают 1,360 г калия дигидрофосфата Р и 0,600 г гексиламина Р, перемешивают, выдерживают в течение 10 мин и растворяют в 182,5 мл воды Р; прибавляют 67,5 мл ацетонитрила Р, перемешивают и фильтруют (0,45 мкм);

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

- уравнивание подвижной фазой: в течение примерно 45 мин;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 2-кратное время удерживания дексаметазона натрия фосфата.

**Времена удерживания:** примесь В — около 12,5 мин; дексаметазона натрия фосфат — около 14 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 2,2 между пиками примеси В и дексаметазона натрия фосфата; при необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила или увеличивают концентрацию воды в подвижной фазе.

**Предельное содержание примесей:**

- примеси А, В (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А и В, не должны превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

- сумма примесей (не более 1%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05%).

**Неорганические фосфаты.** Не более 1%. 50 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 100 мл этим же раствори-

телем. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл реактива молибденово-ванадиевого Р, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Желтое окрашивание полученного раствора должно быть не интенсивнее эталона, приготовленного в то же самое время и таким же образом с использованием 10 мл эталонного раствора фосфата (5 ppm PO<sub>4</sub>) Р.

**Этанол.** Не более 3,0% (м/м). Газовая хроматография (2.2.28).

**Раствор внутреннего стандарта.** 1,0 мл пропанола Р доводят водой Р до объема 100,0 мл.

**Испытуемый раствор.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в 5,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой Р до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения.** 1,0 г этанола Р доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой Р до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 1 м и внутренним диаметром 3,2 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола Р1 (150—180 мкм);

- газ-носитель: азот для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 30 мл/мин;

- температура: колонка — 150°C, блок ввода проб — 250°C, детектор — 280°C;

- детектор: пламенно-ионизационный;

- объем вводимой пробы: 2 мкл.

**Этанол и вода.** Не более 13% (м/м) суммарного содержания. Определение воды (2.5.12) проводят из 0,200 г испытуемого образца. Для расчета складывают полученное содержание воды и содержание этанола, определенное в испытании «Этанол».

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Дексаметазона натрия фосфат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 500,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при 241,5 нм.

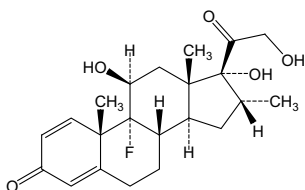
Содержание C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FNa<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 303.

## ХРАНЕНИЕ

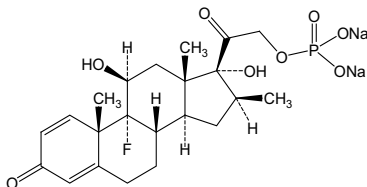
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В.



А. Дексаметазон.

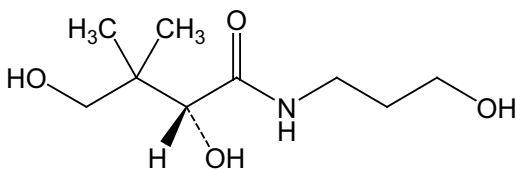


В. Бетаметазона натрия фосфат.

## ДЕКСПАНТЕНОЛ

*Dexpanthenolum*

**DEXPANTHENOL**



$C_9H_{19}NO_4$

М.м. 205,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Декспантенол содержит не менее 98,0% и не более 101,0% (2*R*)-2,4-дигидрокси-*N*-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутанамида в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная или слегка желтоватая вязкая гигроскопичная жидкость либо кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** растворяют в 1,0 мл этанола *P* до получения концентрации раствора 5 мг/мл. 0,5 мл полученного раствора по каплям наносят на поверхность диска из калия бромида *P*. Диск сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Сравнение:** ФСО декспантенола.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «3-Аминопропанол». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**D.** К 1 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P* и 0,1 мл раствора меди сульфата *P*. Появляется синее окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,500 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). Не более 10,5. Измеряют pH раствора *S*.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +29,0 до +32,0 в пересчете на безводное вещество. Определение проводят с использованием раствора *S*.

**3-Аминопропанол.** Не более 0,5%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (a).** 0,25 г испытуемого образца растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (a) доводят этанолом *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (a).** Содержимое контейнера ФСО декспантенола растворяют в 1,0 мл этанола *P* до получения раствора с концентрацией 5 мг/мл.

**Раствор сравнения (b).** 25 мг 3-аминопропанола *P* растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный *P* — метанол *P* — бутанол *P* (20:25:55, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 100 г/л кислоты трихлоруксусной *P* в метаноле *P* и нагревают при температуре 150°C в течение 10 мин, опрыскивают раствором 1 г/л нингидрина *P* в метаноле *P* и нагревают при температуре 120°C до появления окрашивания.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора (a) пятно, соответствующее 3-аминопропанолу, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002 % (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm Pb) P.

**Вода** (2.5.12). Не более 1,0 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Декспантенол в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,400 г испытуемого образца прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной, кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч, предохраняя от попадания влаги, и охлаждают. Прибавляют 50 мл диоксана P, промывая холодильник и предохраняя от попадания влаги, 0,2 мл раствора нафтолбензеина P и титруют 0,1 М раствором калия гидрофталата до перехода окраски с зеленой на желтую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 20,53 мг  $C_9H_{19}NO_4$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## ДЕКСТРАН 40 ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

*Dextranum 40 ad iniectabile*

### DEXTRAN 40 FOR INJECTION

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Декстран 40 для инъекций представляет собой смесь полисахаридов, преимущественно  $\alpha$ -1,6-глюканового типа.

*Средняя относительная молекулярная масса*: около 40 000.

#### ПРОИЗВОДСТВО

Получают путем гидролиза и фракционирования декстранов, полученных ферментацией сахарозы штаммом *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78,59 или его подштаммом (например, *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817).

Производят в условиях минимального риска микробного загрязнения.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +195 до +201 в пересчете на сухое вещество. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде P при нагревании на водяной бане и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение*: ФСО декстрана # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Молекулярно-массовое распределение декстранов», как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной P при нагревании на водяной бане и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P. Раствор должен оставаться бесцветным. При прибавлении 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание. При прибавлении к полученному раствору 0,4 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной раствор должен обесцветиться. При прибавлении 0,1 мл раствора метилового красного P должно появиться красное или оранжевое окрашивание.

**Азотсодержащие вещества.** Не более 0,011 % N (110 ppm N). Проводят определение азота после минерализации серной кислотой (2.5.9), используя 0,200 г испытуемого образца и нагревание в течение 2 ч. Дистиллят собирают в смесь из 0,5 мл раствора бромкрезолового зеленого P и 0,5 мл раствора метилового красного P и 20 мл воды P. На титрование должно пойти не более 0,15 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

**Остаточные количества органических растворителей.** Газовая хроматография (2.2.28).

*Испытуемый раствор.* 5 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды P и перегоняют. Собирают первые 45 мл дистиллята. К полученному дистилляту прибавляют 1 мл раствора 25 г/л пропанола P и доводят водой P до объема 50 мл.

*Раствор сравнения.* К 0,5 мл раствора 25 г/л этанола P прибавляют 0,5 мл раствора 25 г/л пропанола P, 0,5 мл раствора 2,5 г/л метанола P и доводят водой P до объема 25,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка из нержавеющей стали длиной 1,8 м и диаметром 2 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола P (125—150 мкм);

– газ-носитель: азот для хроматографии P;

- скорость газа носителя: 25 мл/мин;
- температура: колонка — 190°C; блок ввода проб — 240°C; детектор — 210°C;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- объем вводимой пробы: вводят равные объемы испытуемого раствора и раствора сравнения.

*Предельное содержание примесей:*

- этанол (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика этанола не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения;
- метанол (не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего метанолу, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения;
- сумма растворителей, кроме этанола, метанола и пропанола (не более 0,5% в пересчете на пропанол): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков всех растворителей, кроме метанола, этанола и пропанола, не должна превышать площадь пика пропанола на хроматограмме раствора сравнения.

**Молекулярно-массовое распределение декстранов** (2.2.39). Средняя молекулярная масса ( $M_w$ ) должна лежать в пределах от 35 000 до 45 000. Средняя молекулярная масса 10% высокомолекулярной фракции не должна превышать 110 000. Средняя молекулярная масса 10% низкомолекулярной фракции должна быть не менее 7000.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001% (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые ме-

таллы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 7,0%. 0,200 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 5 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,3%. Определение проводят из 0,50 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 10 МЕ/г.

**# Пирогенность** (2.6.8). Субстанция должна быть апиrogenной. Тест-доза — 1,0 г (в пересчете на сухое вещество) в 10 мл раствора 9 г/л натрия хлорида Р на 1 кг массы тела кролика. Раствор вводят внутривенно в течение 2 мин.

Тест «Пирогенность» проводится в качестве альтернативного тесту «Бактериальные эндотоксины».

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). # Декстран 40 для инъекций в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

## ДЕКСТРАН 60 ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

*Dextranum 60 ad iniectionabile*

**DEXTRAN 60 FOR INJECTION**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Декстран 60 для инъекций представляет собой смесь полисахаридов, преимущественно  $\alpha$ -1,6-глюканового типа.

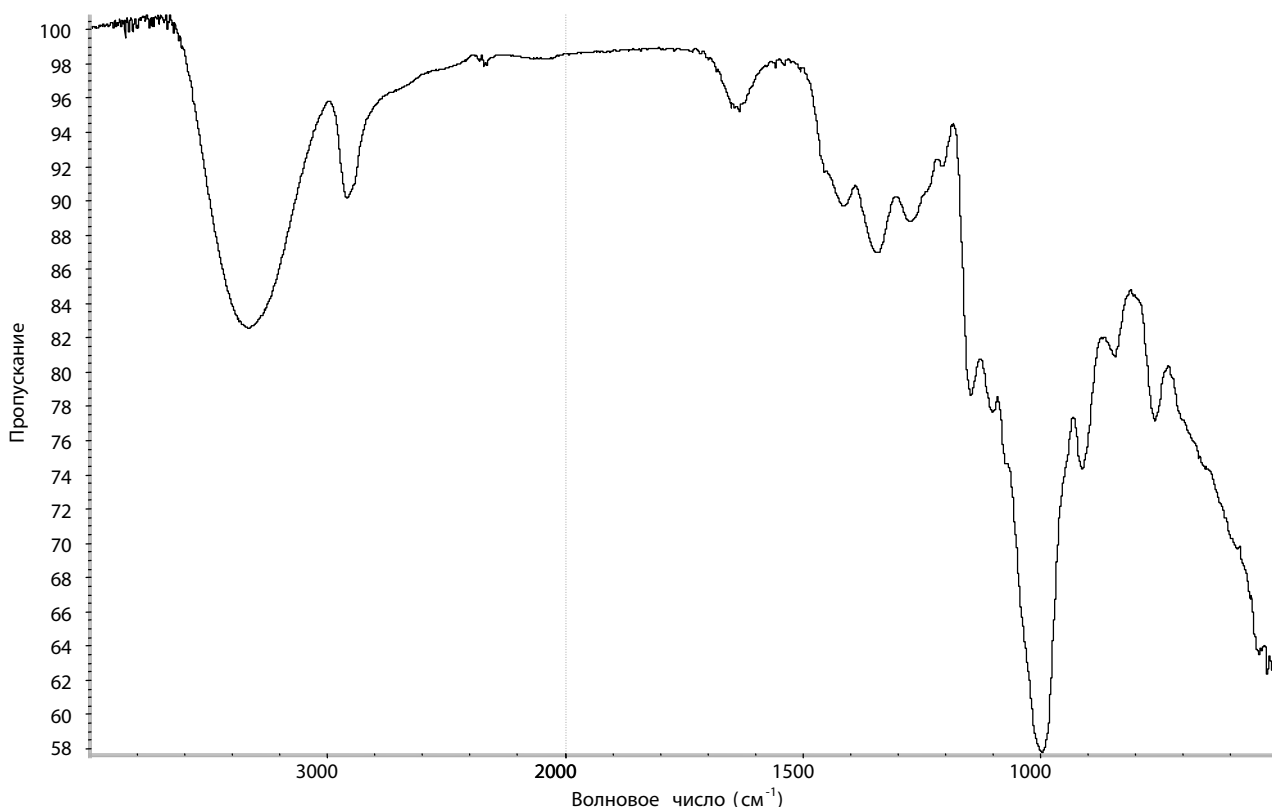


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО декстрана.

Средняя относительная молекулярная масса: около 60 000.

#### ПРОИЗВОДСТВО

Получают путем гидролиза и фракционирования декстранов, полученных ферментацией сахарозы штаммом *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78,59 или его подштаммом (например, *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817).

Производят в условиях минимального риска микробного загрязнения.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +195 до +201 в пересчете на сухое вещество. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* при нагревании на водяной бане и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО декстрана # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Молекулярно-массовое распределение декстранов» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной *P* при нагре-

вании на водяной бане и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор должен оставаться бесцветным. При прибавлении 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание. При прибавлении к полученному раствору 0,4 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной раствор должен обесцветиться. При прибавлении 0,1 мл раствора метилового красного *P* должно появиться красное или оранжевое окрашивание.

**Азотсодержащие вещества.** Не более 0,011% N (110 ppm N). Проводят определение азота после минерализации серной кислотой (2.5.9), используя 0,200 г испытуемого образца и нагревание в течение 2 ч. Дистиллят собирают в смесь из 0,5 мл раствора бромкрезолового зеленого *P* и 0,5 мл раствора метилового красного *P* и 20 мл воды *P*. На титрование должно пойти не более 0,15 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

**Остаточные количества органических растворителей.** Газовая хроматография (2.2.28).

**Испытуемый раствор.** 5 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P* и перегоняют. Собирают первые 45 мл дистиллята. К полученному дистилляту прибавляют 1 мл раствора

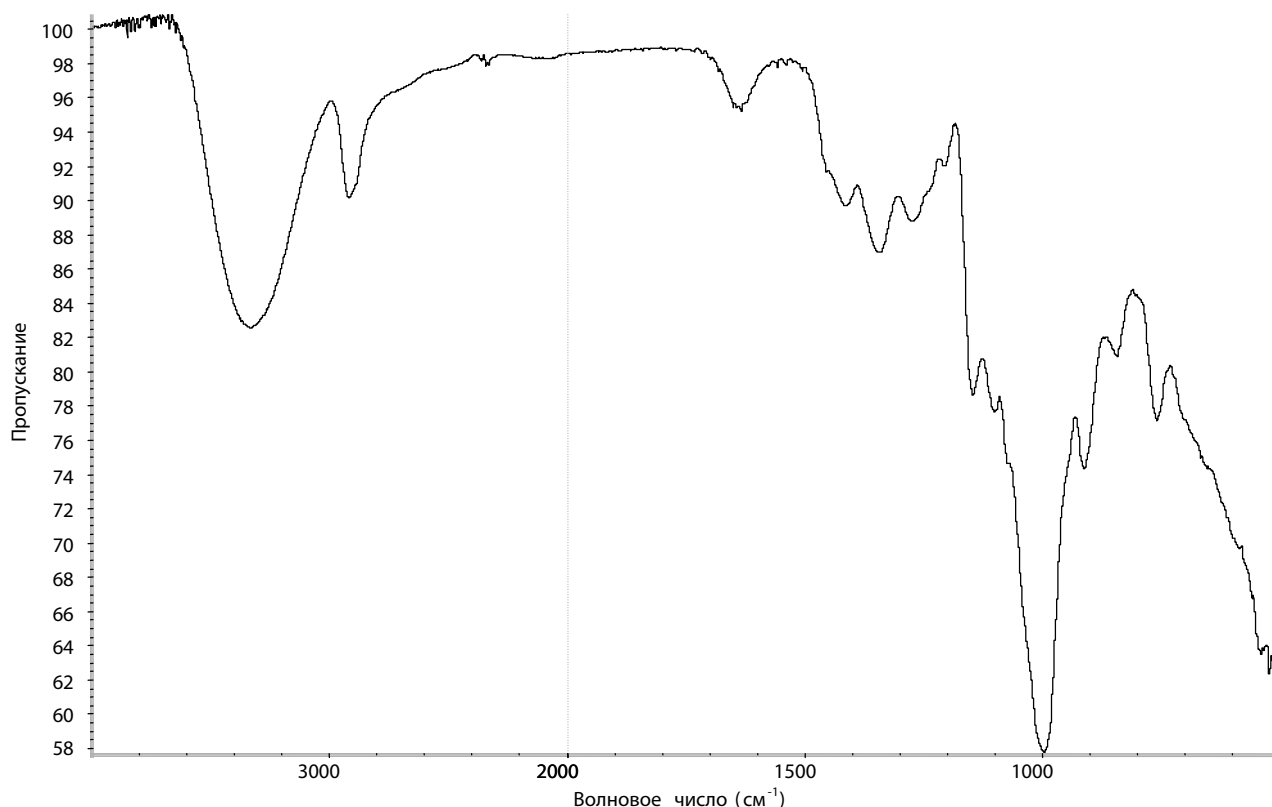


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО декстрана.

25 г/л пропанола *P* и доводят водой *P* до объема 50 мл.

**Раствор сравнения.** К 0,5 мл раствора 25 г/л этанола *P* прибавляют 0,5 мл раствора 25 г/л пропанола *P*, 0,5 мл раствора 2,5 г/л метанола *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка из нержавеющей стали длиной 1,8 м и диаметром 2 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола *P* (125—150 мкм);

— газ-носитель: азот для хроматографии *P*;

— скорость газа носителя: 25 мл/мин;

— температура: колонка — 190°C; блок ввода проб — 240°C; детектор — 210°C;

— детектор: пламенно-ионизационный;

— объем вводимой пробы: вводят равные объемы испытуемого раствора и раствора сравнения.

**Предельное содержание примесей:**

— этанол (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика этанола не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения;

— метанол (не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего метанолу, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения;

— сумма растворителей кроме этанола, метанола и пропанола (не более 0,5% в пересчете на пропанол): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков всех растворителей, кроме метанола, этанола и пропанола, не должна превышать площадь пика пропанола на хроматограмме раствора сравнения.

**Молекулярно-массовое распределение декстранов** (2.2.39). Средняя молекулярная масса ( $M_w$ ) должна лежать в пределах от 54 000 до 66 000. Средняя молекулярная масса 10% высокомолекулярной фракции не должна превышать 180 000. Средняя молекулярная масса 10% низкомолекулярной фракции должна быть не менее 14 000.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001% (10 ppm). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 7,0%. 0,200 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 5 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,3%. Определение проводят из 0,50 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 16 МЕ/г.

**# Пирогенность** (2.6.8). Субстанция должна быть апиrogenной. Тест-доза — 1,0 г (в пересчете на сухое вещество) в 10 мл раствора 9 г/л натрия хлорида *P* на 1 кг массы тела кролика. Раствор вводят внутривенно в течение 2 мин.

Тест «Пирогенность» проводится в качестве альтернативного тесту «Бактериальные эндотоксины».

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). # Декстран 60 для инъекций в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

## ДЕКСТРАН 70 ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

*Dextranum 70 ad iniectionabile*

### DEXTRAN 70 FOR INJECTION

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Декстран 70 для инъекций представляет собой смесь полисахаридов, преимущественно α-1,6-глюканового типа.

**Средняя относительная молекулярная масса:** около 70 000.

#### ПРОИЗВОДСТВО

Получают путем гидролиза и фракционирования декстранов, полученных ферментацией сахарозы штаммом *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78,59 или его подштаммом (например, *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817).

Производят в условиях минимального риска микробного загрязнения.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +195 до +201 в пересчете на сухое вещество. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* при нагревании на водяной бане и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО декстрана # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Молекулярно-массовое распределение декстранов» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной *P* при нагревании на водяной бане и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора *S* прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор должен оставаться бес-

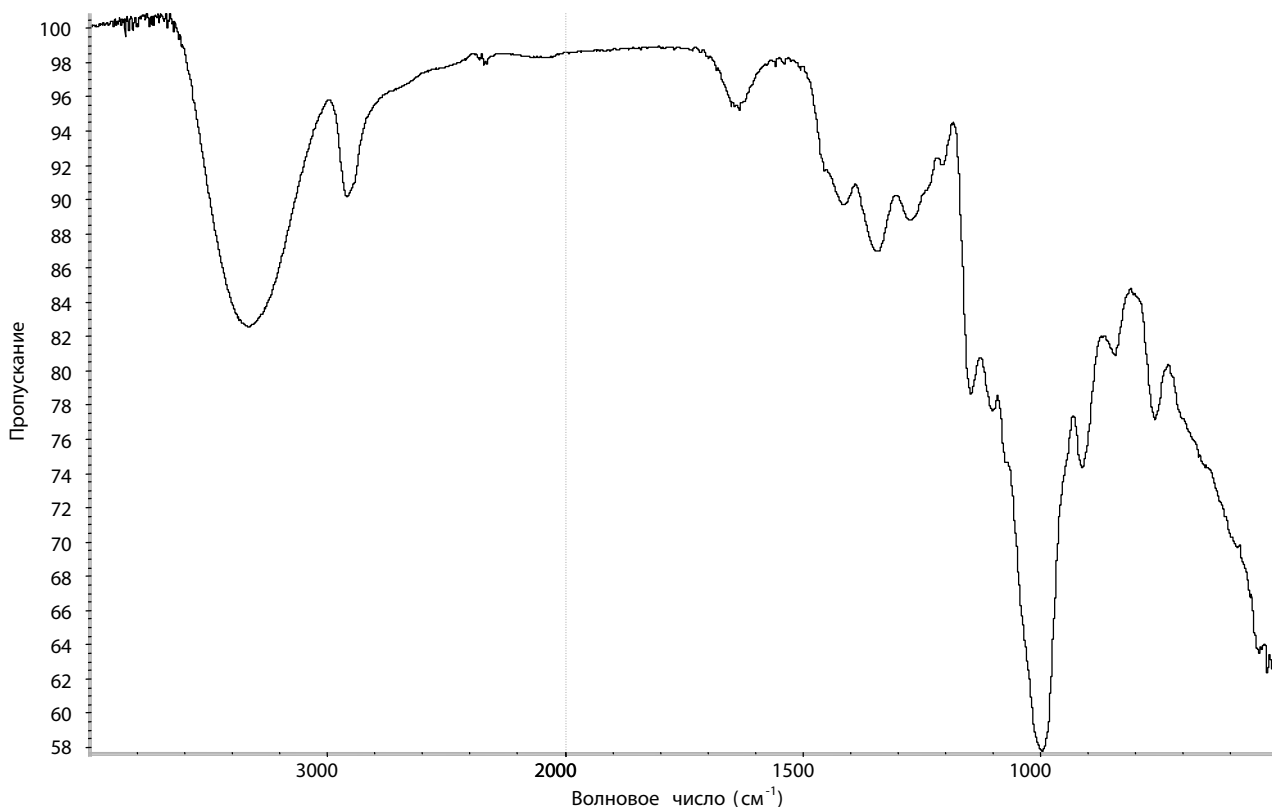


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО декстрана.

цветным. При прибавлении 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание. При прибавлении к полученному раствору 0,4 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной раствор должен обесцветиться. При прибавлении 0,1 мл раствора метилового красного Р должно появиться красное или оранжевое окрашивание.

**Азотсодержащие вещества.** Не более 0,011% N (110 ppm N). Проводят определение азота после минерализации серной кислотой (2.5.9), используя 0,200 г испытуемого образца и нагревание в течение 2 ч. Дистиллят собирают в смесь из 0,5 мл раствора бромкрезолового зеленого Р и 0,5 мл раствора метилового красного Р и 20 мл воды Р. На титрование должно пойти не более 0,15 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

**Остаточные количества органических растворителей.** Газовая хроматография (2.2.28).

**Испытуемый раствор.** 5 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды Р и перегоняют. Собирают первые 45 мл дистиллята. К полученному дистилляту прибавляют 1 мл раствора 25 г/л пропанола Р и доводят водой Р до объема 50 мл.

**Раствор сравнения.** К 0,5 мл раствора 25 г/л этанола Р прибавляют 0,5 мл раствора 25 г/л пропанола Р, 0,5 мл раствора 2,5 г/л метанола Р и доводят водой Р до объема 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 1,8 м и диаметром 2 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола Р (125—150 мкм);

– газ-носитель: азот для хроматографии Р;  
– скорость газа носителя: 25 мл/мин;  
– температура: колонка — 190°C; блок ввода проб — 240°C; детектор — 210°C;  
– детектор: пламенно-ионизационный;  
– объем вводимой пробы: вводят равные объемы испытуемого раствора и раствора сравнения.

**Предельное содержание примесей:**

– этанол (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика этанола не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения;  
– метанол (не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего метанолу, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения;  
– сумма растворителей кроме этанола, метанола и пропанола (не более 0,5% в пересчете на пропанол): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков всех растворителей, кроме метанола, этанола и пропанола, не должна превышать площадь пика пропанола на хроматограмме раствора сравнения.

**Молекулярно-массовое распределение декстранов (2.2.39).** Средняя молекулярная масса ( $M_w$ ) должна лежать в пределах от 64 000 до 76 000. Средняя молекулярная масса 10% высокомолекулярной фракции не должна превышать 1 850 000. Средняя молекулярная масса 10% низкомолекулярной фракции должна быть не менее 15 000.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001% (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 7,0%. 0,200 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 5 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,3%. Определение проводят из 0,50 г испытуемого образца.

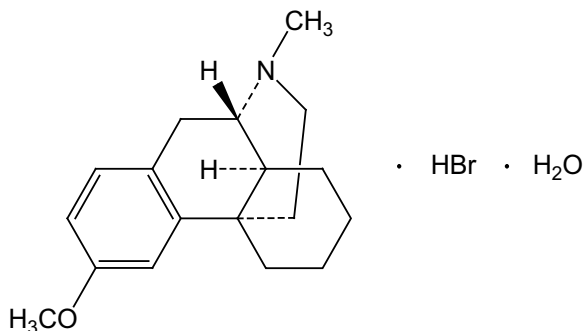
**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 16 МЕ/г.

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). # Декстран 70 для инъекций в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

## ДЕКСТРОМЕТОРФАНА ГИДРОБРОМИД

*Dextromethorphan hydrobromidum*

**DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE**



**C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO · HBr · H<sub>2</sub>O**

**М.м. 370,3**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Декстрометорфана гидробромид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% *энт*-3-метокси-17-метилморфинана гидробромида в пересчете на безводное вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% спирте.

Температура плавления: около 125°C с разложением.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В, D.

*Вторая идентификация:* А, С, D.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО декстрометорфана гидробромида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 25 мг ФСО декстрометорфана гидробромида растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака концентрированный Р — метиленхлорид Р — метанол Р — этилацетат Р — толуол Р (2:10:13:20:55, об/об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором калия йодовисмутата Р2.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на бромиды (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте Р и доводят до объема до 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** 0,4 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р при слабом нагревании, охлаждают и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного Р и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +28 до +30 в пересчете на безводное вещество. 0,200 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.



**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 2 мг ФСО декстрометорфана примеси А растворяют в 2 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 3,11 г докузата натрия Р растворяют в смеси из 400 мл воды Р и 600 мл ацетонитрила Р, прибавляют 0,56 г аммония нитрата Р и доводят до pH 2,0 кислотой уксусной ледяной Р;

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 2-кратное время удерживания декстрометорфана.

**Относительное удерживание** (по отношению к декстрометорфану; время удерживания — около 21,9 мин): примесь В — около

0,44; примесь С — около 0,85; примесь D — около 0,90; примесь А — около 1,13.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 1,5 между пиком примеси А и пиком декстрометорфана.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 0,2):

- любая примесь: на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,5 %); площадь не более одного из таких пиков может превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,25 %);

- сумма примесей (не более 1 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**N,N-Диметиланилин.** Не более 0,001 % (10 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 20 мл воды Р, охлаждают, прибавляют 2 мл кислоты ук-

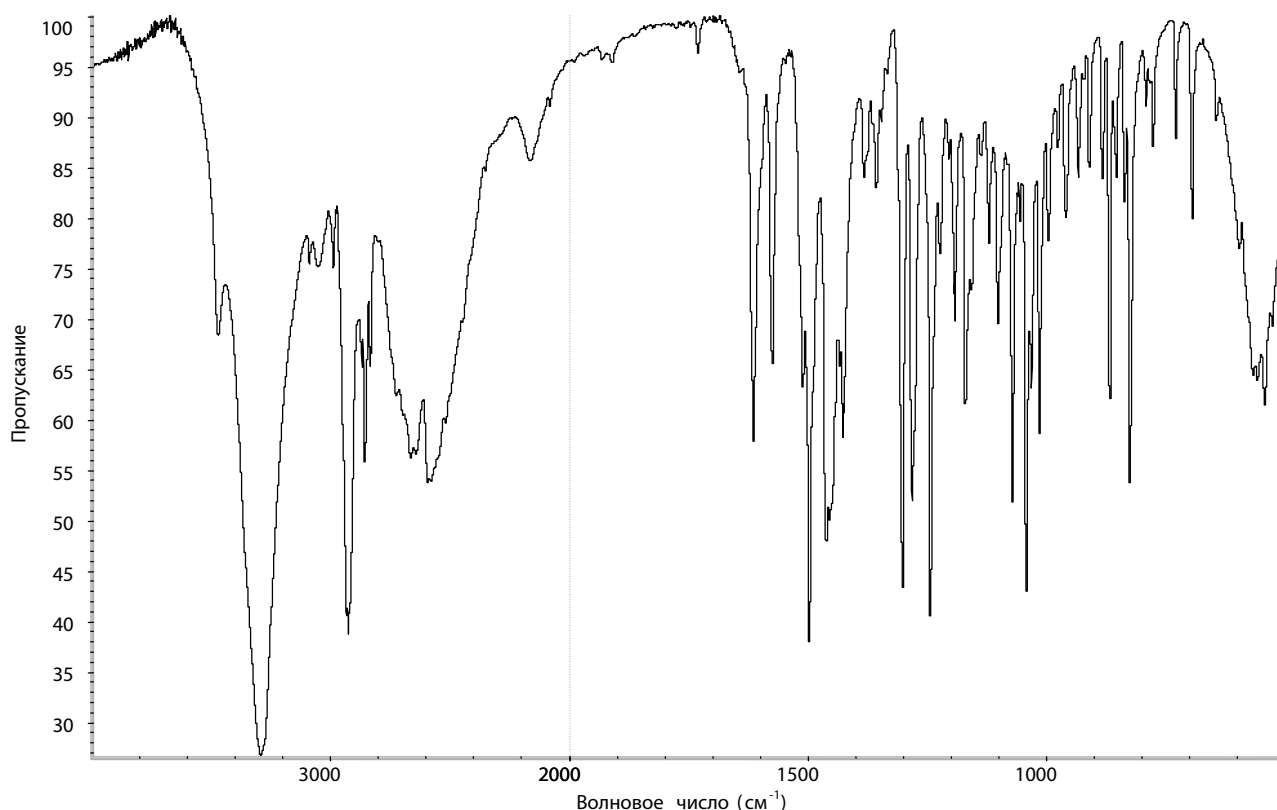


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО декстрометорфана гидробромид в дисках с калия бромидом Р.

сусной разведенной *P* и 1 мл раствора 10 г/л натрия нитрита *P* и доводят водой *P* до объема 25 мл. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного аналогично и в то же самое время с использованием 20 мл раствора 0,25 мг/л диметиланилина *P*.

**Вода** (2.5.12). Не менее 4,0 % и не более 5,5 %. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Декстрометорфана гидробромид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на все питательные среды проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к декстрометорфана гидробромиду штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

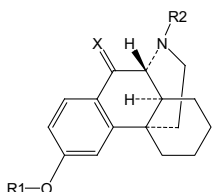
0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной и 20 мл 96 % спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 35,23 мг  $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

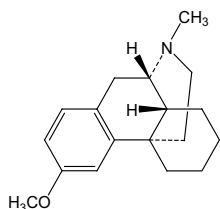
#### ПРИМЕСИ



A. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H, X = H<sub>2</sub>: *энт*-3-Метоксиморфинан.

B. R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, X = H<sub>2</sub>: *энт*-17-Метилморфинан-3-ол.

C. R1 = R2 = CH<sub>3</sub>, X = O: *энт*-3-Метокси-17-метилморфинан-10-он.

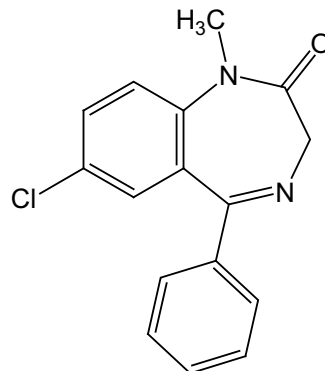


D. *энт*-(14*S*)-3-Метокси-17-метилморфинан.

## ДИАЗЕПАМ

*Diazepamum*

**DIAZEPAM**



$C_{16}H_{13}ClN_2O$

М.м. 284,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Диазепам содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-она в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО диазепама # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят с защитой от яркого света.

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,5 мл ацетонитрила *P* и доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** Содержимое контейнера ФСО диазепама для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В и Е) растворяют в 1,0 мл подвижной фазы.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- температура: 30 °С;
- подвижная фаза: смешивают 22 объема ацетонитрила *P*, 34 объема метанола *P* и 44 объема раствора 3,4 г/л калия дигидрофос-

фата *P*, доведенного до pH 5,0 раствором натрия гидроксида разведенным *P*;

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 4-кратное время удерживания диазепама.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, В и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО диазепама для проверки пригодности хроматографической системы.

**Относительное удерживание** (по отношению к диазепаму; время удерживания — около 9 мин): примесь Е — около 0,7; примесь А — около 0,8; примесь В — около 1,3.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси Е и примеси А; не менее 6,0 между пиками примеси А и диазепама.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 1,3; для примеси Е — 1,3):

- примеси А, В, Е (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного

и пиков примесей А, В, и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- сумма примесей (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 4 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60°C в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Диазепам в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 50 мл уксусного ангидрида *P* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

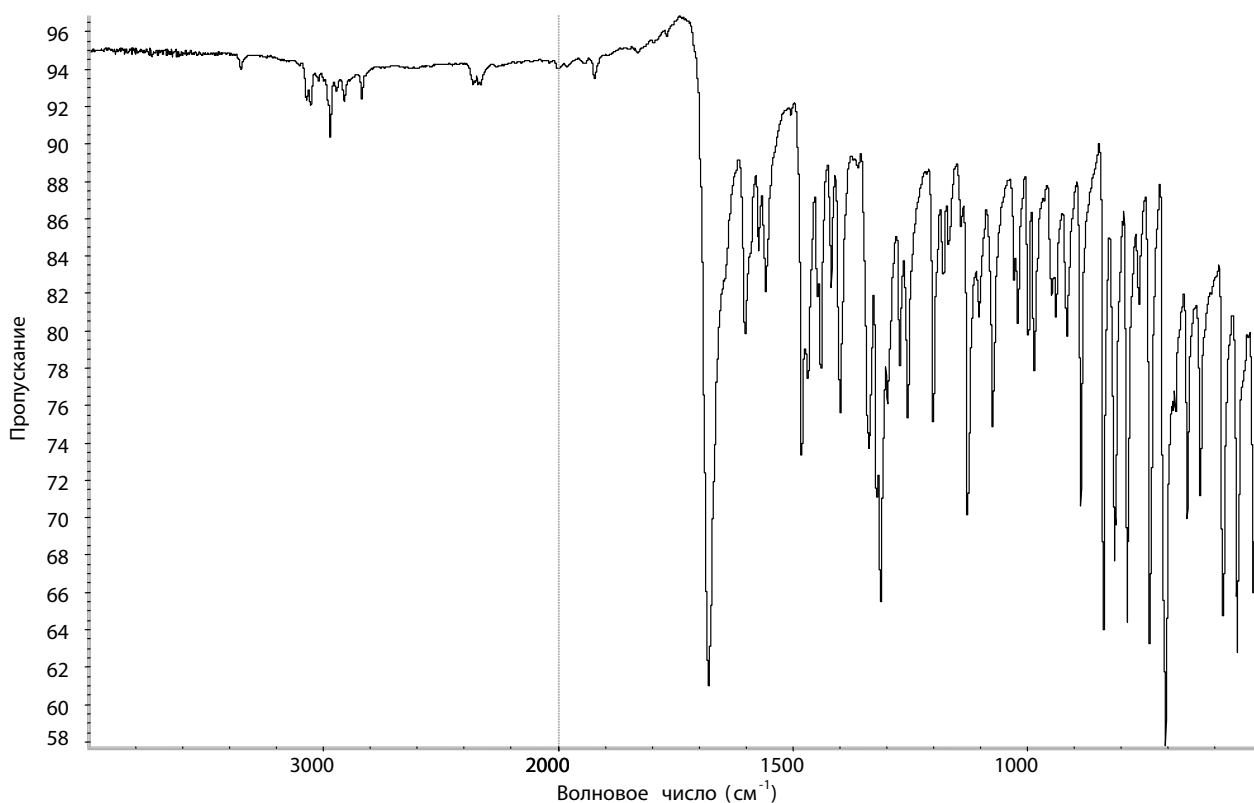


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО диазепама.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 28,47 мг  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ .

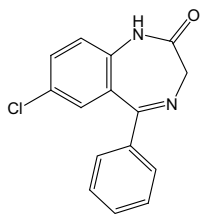
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

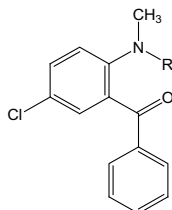
#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, Е.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): С, D, F.

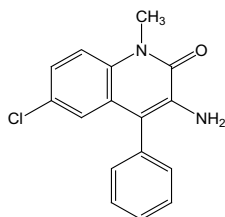


А. 7-Хлор-5-фенил-1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-он (нордизаепам).

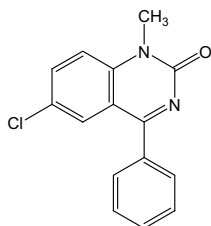


В. R = CO-CH<sub>2</sub>-Cl: 2-Хлор-N-(4-хлор-2-бензоилфенил)-N-метилацетамид.

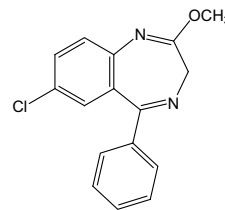
D. R = H: [5-Хлор-2-(метиламино)фенил]фенилметанол.



С. 3-Амино-6-хлор-1-метил-4-фенилхинолин-2-(1H)-он.



Е. 6-Хлор-1-метил-4-фенилхиназолин-2-(1H)-он.



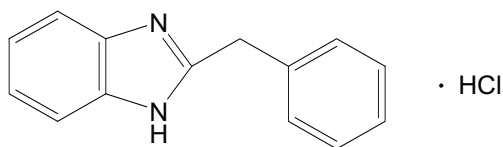
Ф. 7-Хлор-2-метокси-5-фенил-3H-1,4-бензодиазепин.

## # ДИБАЗОЛ

### (# БЕНДАЗОЛА ГИДРОХЛОРИД)

*Dibazolium (Bendazoli hydrochloridum)*

#### BENDAZOLE HYDROCHLORIDE



$C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$

М.м. 244,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дибазол содержит не менее 99,0 % 2-(фенилметил)-1H-бензимидазола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 0,02 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 30 мл 96 % спирта Р, 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят 96 % спиртом Р до объема 50,0 мл. Спектр поглощения полученного раствора в области от 225 нм до 300 нм имеет максимумы при 244±2 нм, 275±2 нм, 281±2 нм и минимумы при 230±2 нм, 259±2 нм, 279±2 нм.

В. 0,02 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 0,15 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, 0,15 мл 0,05 М раствора йода и встряхивают. Образуется красновато-серебристый осадок.

С. 0,02 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора аммиака разведенного Р1 и отфильтро-

выдают образовавшийся осадок. Фильтрат дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P*, нагревают на водяной бане при температуре 60°C в течение 10 мин и охлаждают.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Температура плавления** (2.2.14). От 182°C до 186°C.

**pH** (2.2.3). От 3,0 до 4,0. Измеряют pH раствора S.

**1,2-Фенилендиамин.** Не более 0,05%. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P* при нагревании до температуры 90°C и подкисляют 0,5 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. При прибавлении 0,05 мл раствора 10 г/л железа (III) хлорида *P* не должно появиться желтое окрашивание.

**Органические примеси** (2.2.2). 0,3 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты серной концентрированной *P*. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее эталона или Y(Ж)<sub>6</sub>, или B(K)<sub>6</sub>, или BY(KЖ)<sub>6</sub>.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод C). Не более 0,001% (10 ppm). Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,5%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре от 70° до 80°C.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Дибазол в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида *P*, 0,3 мл раствора кристаллического фиолетового *P* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до появления зеленой окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 24,47 мг C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>14</sub>·HCl.

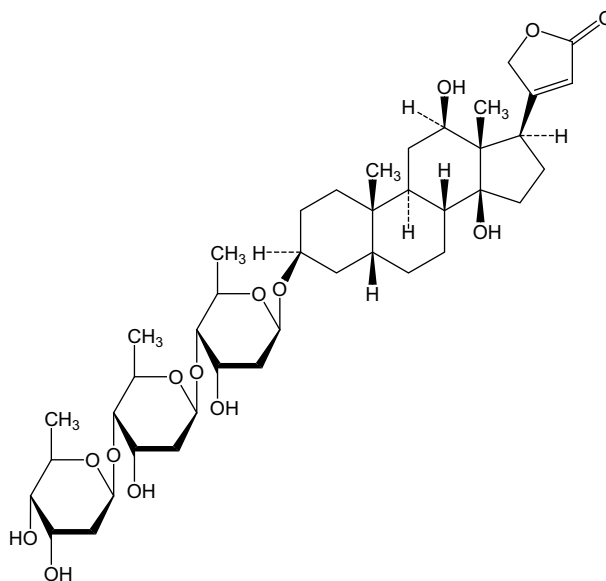
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ДИГОКСИН

*Digoxinum*

**DIGOXIN**



C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>14</sub>

М.м. 781

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дигоксин содержит не менее 96,0% и не более 102,0% 3β-[(2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)-окси]-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок либо бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в смеси из равных объемов метанола и метиленхлорида, малорастворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО дигоксина.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод I). Раствор S должен быть бесцветным.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +13,9 до +15,9 в пересчете на сухое вещество. 0,50 г испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 100,0 мл метанола *P*.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО дигоксина растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 2,5 мг ФСО дигоксигенина (примесь С) растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 50,0 мг ланатозида С *P* (примесь Н) растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят метанолом *P* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (е).** 5,0 мг ФСО дигоксина для идентификации пиков растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил *P* — вода *P* (10:90, об/об);

– подвижная фаза В: вода *P* — ацетонитрил *P* (10:90, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—5	78	22
5—15	78 → 30	22 → 70
15—16	30 → 78	70 → 22
16—30	78	22

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (с), (d) и (е).

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, В, С, Е, F, G и К, используя хроматограмму раствора сравнения (е) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО дигоксина для идентификации пиков.

**Относительное удерживание** (по отношению к дигоксину; время удерживания — около 4,3 мин): примесь С — около 0,3; примесь Е — около 0,5; примесь F — около 0,6; примесь G — около 0,8; примесь L — около 1,4; примесь К — около 1,6; примесь В — около 2,2; примесь А — около 2,6.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси Н и дигоксина.

**Предельное содержание примесей:**

– примеси Е, К (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям Е и К, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь L (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси L, не должна превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь G (не более 0,8%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примеси А, В (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А и В, не должны превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь F (не более 2,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь С (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 5-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– любая другая примесь (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, Е, F, G, К и L, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей, кроме примесей А, В, С, Е, F, G, К и L (не более 0,7%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей А, В, С, Е, F, G, К и L, не должна превышать 0,7 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 3,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 6.-3) статьи *Субстанции для фармацевтического использования*, не применяют.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 0,500 г испытуемого образца сушат в вакууме.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из остатка, полученного в испытании «Потеря в массе при высушивании».

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Дигоксин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание  $C_{41}H_{64}O_{14}$  рассчитывают с учетом содержания дигоксина в *ФСО дигоксина*.

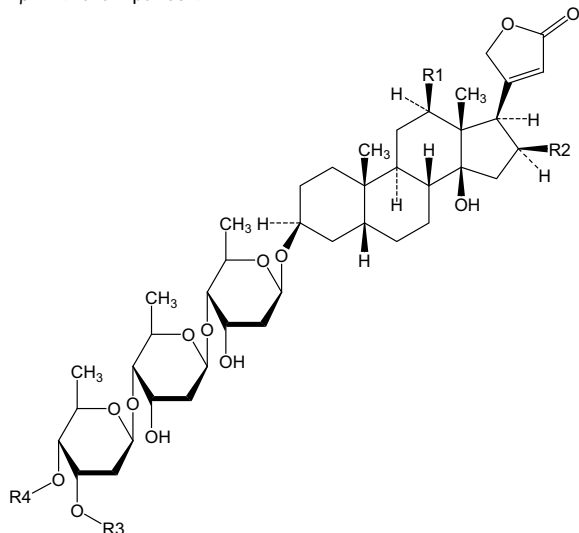
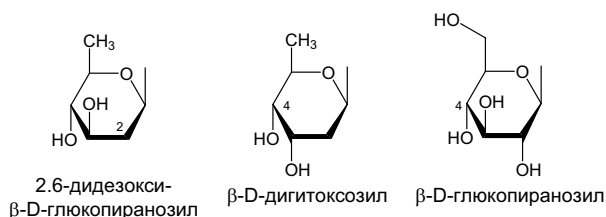
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** А, В, С, Е, F, G, K, L.

**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): D, H, I, J.



A. R1 = R2 = R3 = R4 = H: Дигитоксин.

B. R1 = R3 = R4 = H, R2 = OH: 3β-[(2,6-Дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)-окси]-14,16β-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (гитоксин).

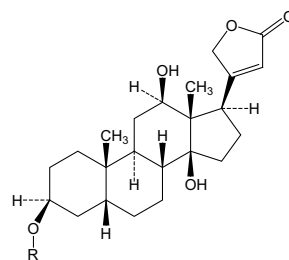
E. R1 = R2 = OH, R3 = R4 = H: 3β-[(2,6-Дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)-окси]-12β,14,16β-тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигинатин).

H. R1 = OH, R2 = H, R3 = CO-CH<sub>3</sub>, R4 = β-D-глюкопиранозил: 3β-[β-D-Глюкопиранозил-(1→4)-3-О-ацетил-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)-окси]-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (ланатозид С).

I. R1 = OH, R2 = R4 = H, R3 = CO-CH<sub>3</sub>: 3β-[(3-О-Ацетил-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)-окси]-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (α-ацетилдигитоксин).

J. R1 = OH, R2 = R3 = H, R4 = CO-CH<sub>3</sub>: 3β-[(4-О-Ацетил-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)-окси]-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (β-ацетилдигитоксин).

K. R1 = OH, R2 = R3 = H, R4 = β-D-дигитоксозил: 3β-[(2,6-Дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)-окси]-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенинтетраксидигитоксозид).



C. R = H: 3β,12β,14-Тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенин).

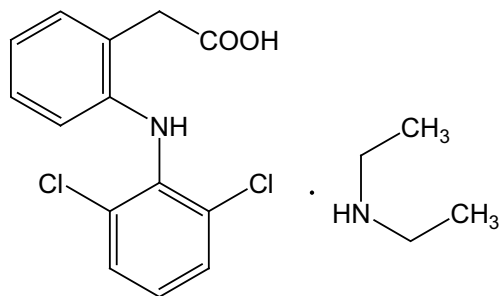
D. R = β-D-дигитоксозил: 3β-(2,6-Дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозилокси)-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенинмонодигитоксозид).

F. R = β-D-дигитоксозил-(1→4)-β-D-дигитоксозил: 3β-[(2,6-Дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)-окси]-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенинбисдигитоксозид).

G. R = 2,6-дидезокси-β-D-глюкопиранозил-(1→4)-β-D-дигитоксозил-(1→4)-β-D-дигитоксозил: 3β-[(2,6-Дидезокси-β-D-арабиногексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибогексопиранозил)-окси]-12β,14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (неодигоксин).

L. Структура неизвестна.

## # ДИКЛОФЕНАК ДИЭТИЛАМИН

*Diclofenacum diethylaminum***DICLOFENAC DIETHYLAMINE** $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2 \cdot C_4H_{11}N$ 

М.м. 369,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Диклофенак диэтиламин содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-[(2,6-дихлоранилин)-фенил]ацетата диэтиламмония в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Кристаллический порошок от белого до светло-бежевого цвета.

Умеренно растворим в воде и в ацетоне, легко растворим в 96% спирте и в метаноле, практически нерастворим в 1 М растворе натрия гидроксида.

Температура плавления: около 154°C с разложением.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

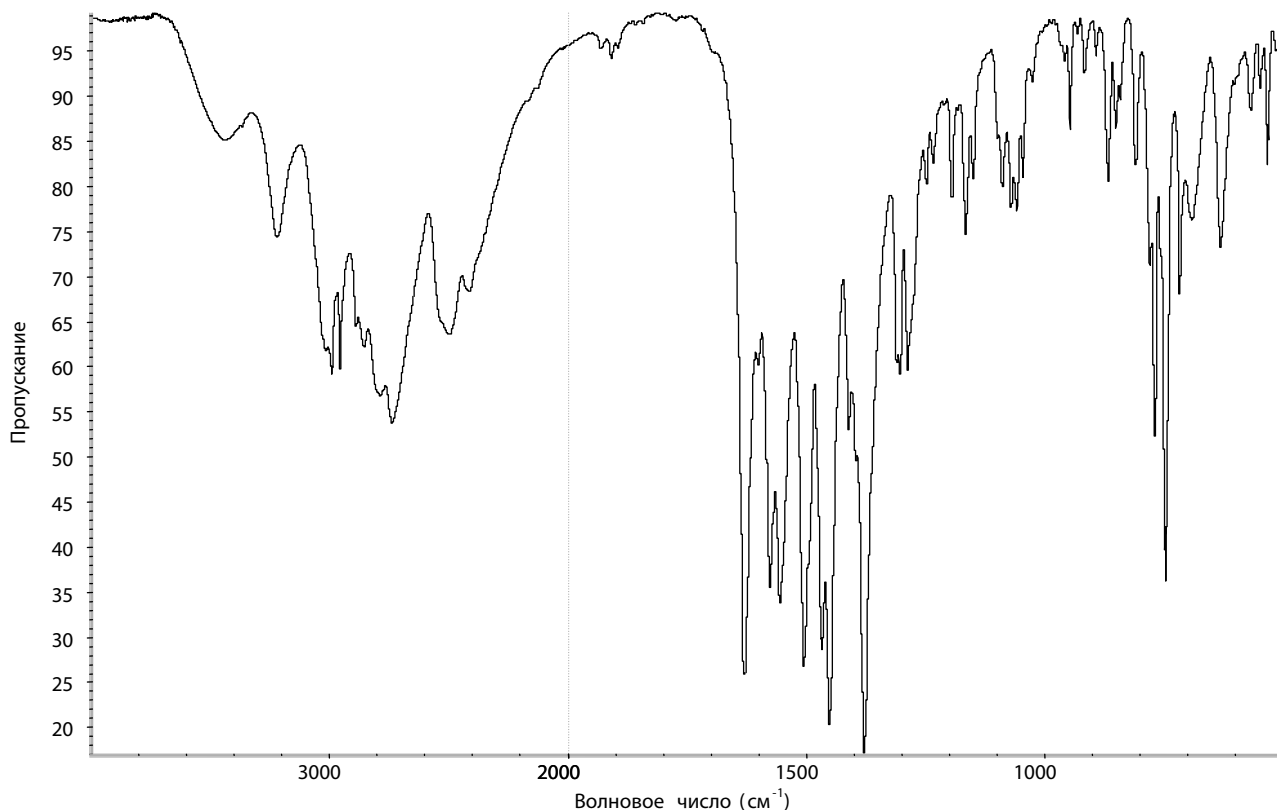


Рисунок 1. Инфракрасный спектр поглощения ФСО диклофенака диэтиламина в дисках с калия бромидом Р.

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО диклофенака диэтиламина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 0,5 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 0,5 г ФСО диклофенака диэтиламина растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> Р.

*Подвижная фаза:* кислота хлористоводородная Р — вода Р — кислота уксусная ледяная Р — этилацетат Р (1:1:6:11, об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 2 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе в течение 10 мин.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором нингидрина РЗ и нагревают при температуре 110°C в течение 15 мин.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются два пятна, соответствующие по расположению, размеру и цвету двум пятнам на хроматограмме раствора сравнения.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.



**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,05 при 450 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

**pH** (2.2.3). От 6,4 до 8,4. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом P до объема 200,0 мл. Содержимое контейнера ФСО диклофенака примеси A растворяют в 1,0 мл полученного раствора.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 34 объема раствора, содержащего 0,5 г/л кислоты фосфорной P и 0,8 г/л натрия дигидрофосфата P, доведенного до pH 2,5 кислотой фосфорной P, смешивают с 66 объемами метанола P;

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания диклофенака.

**Времена удерживания:** диклофенак — около 25 мин; примесь A — около 12 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 6,5 между пиком диклофенака и пиком примеси A.

**Предельное содержание примесей:**

- любая примесь (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C в течение 3 ч.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод C). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) P.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Диклофенак диэтиламин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 8 и № 11 проводят из разведения 1:10, на питательные среды № 1 и № 2 — из разведения 1:100.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

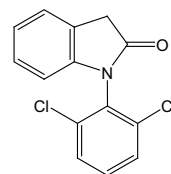
0,500 г испытуемого образца растворяют в 30 мл кислоты уксусной безводной P и титруют 0,1 M раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 M раствора кислоты хлорной соответствует 36,39 мг  $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2 \cdot C_4H_{11}N$ .

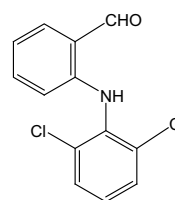
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

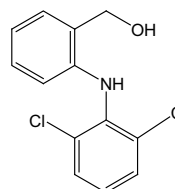
#### ПРИМЕСИ



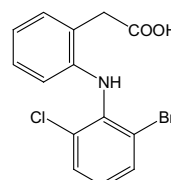
A. 1-(2,6-Дихлорфенил)индолин-2-он.



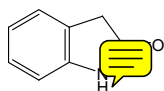
B. 2-[(2,6-Дихлорфенил)амино]бензальдегид.



C. [2-[(2,6-Дихлорфенил)амино]фенил]-метанол.



Д. 2-[2-[(2-Бром-6-хлорфенил)амино]фенил]-уксусная кислота.

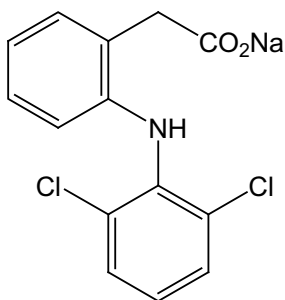


Е. Индолин-2-он.

## ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ

*Diclofenacum natricum*

**DICLOFENAC SODIUM**



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

М.м. 318,1

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Диклофенак натрия содержит не менее 99,0% и не более 101,0% натрия 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]фенил]ацетата в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, в 96% спирте, малорастворим в ацетоне.

Температура плавления: около 280°C с разложением.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, Д.

Вторая идентификация: В, С, Д.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО диклофенака натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО диклофенака натрия растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 10 мг индометацина Р растворяют в растворе сравнения (а) и доводят до объема 2 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

Подвижная фаза: раствор аммиака концентрированный Р — метанол Р — этилацетат Р (10:10:80, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующие по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 96% спирта Р. К 1 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл свежеприготовленной смеси из равных объемов раствора 6 г/л калия феррицианида Р и раствора 9 г/л железа (III) хлорида Р и выдерживают в течение 15 мин в защищенном от света месте. Появляется синее окрашивание и образуется осадок.

**Д.** 60 мг испытуемого образца растворяют в 0,5 мл метанола Р, прибавляют 0,5 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (б) на натрий (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,05 при 440 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 2,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом Р до объема 200,0 мл. Содержимое контейнера ФСО диклофенака примеси А растворяют в 1,0 мл полученного раствора.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

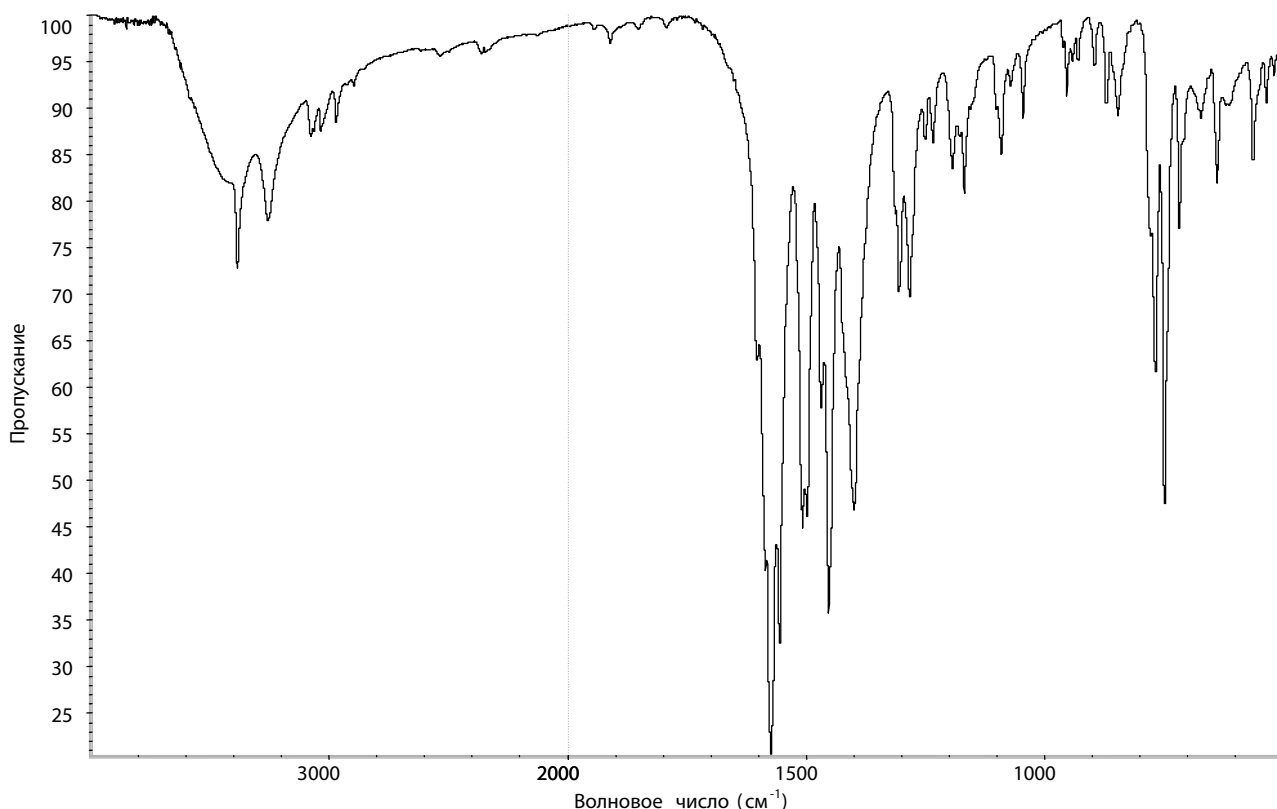


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО диклофенака натрия в дисках с калия бромидом Р.

— подвижная фаза: 34 объема раствора, содержащего 0,5 г/л кислоты фосфорной Р и 0,8 г/л натрия дигидрофосфата Р, доведенного до рН 2,5 кислотой фосфорной Р, смешивают с 66 объемами метанола Р;

— скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

— объем вводимой пробы: 20 мкл;

— время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания диклофенака.

Времена удерживания: диклофенак — около 25 мин; примесь А — около 12 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

— разрешение: не менее 6,5 между пиком диклофенака и пиком примеси А.

Предельное содержание примесей:

— любая примесь (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

— сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05%).

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод С).** Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Используют кварцевый тигель. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Диклофенак натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 8 и № 11 проводят из разведения 1:10, на питательные среды № 1 и № 2 — из разведения 1:100.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

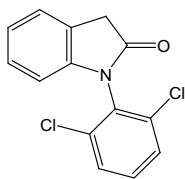
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 31,81 мг  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ .

#### ХРАНЕНИЕ

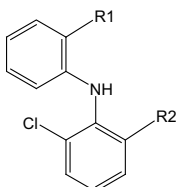
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.



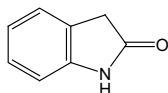
А. 1-(2,6-Дихлорфенил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он.



В. R1 = CHO, R2 = Cl: 2-[(2,6-Дихлорфенил)-амино]бензальдегид.

С. R1 = CH<sub>2</sub>OH, R2 = Cl: [2-[(2,6-Дихлорфенил)амино]фенил]метанол.

D. R1 = CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, R2 = Br: 2-[2-[(2-Бром-6-хлорфенил)амино]фенил]уксусная кислота.

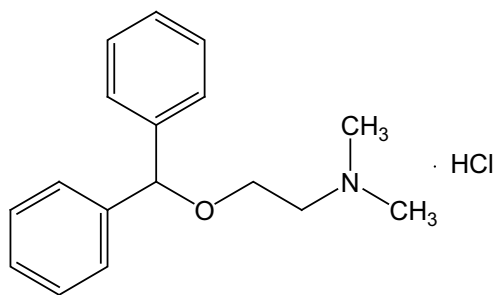


Е. 1,3-Дигидро-2H-индол-2-он.

## ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИД (# ДИМЕДРОЛ)

*Diphenhydramini hydrochloridum*

**DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE**



**C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO · HCl**

**М.м. 291,8**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифенгидрамина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-(дифенилметокси)-N,N-диметилэтанамин гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: С, D.

Вторая идентификация: А, В, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 168°C до 172°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Диапазон длин волн: от 230 нм до 350 нм.

Максимумы поглощения: при 253 нм, при 258 нм и при 264 нм.

Отношение оптических плотностей:

–  $A_{258}/A_{253}$  — от 1,1 до 1,3;

–  $A_{258}/A_{264}$  — от 1,2 до 1,4.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО дифенгидрамина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**D.** Испытуемый образец дает реакции на хлориды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S и пятикратно разведенный раствор S должны быть прозрачными.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного Р и 0,25 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Должно появиться розовое окрашивание. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на желтую.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 70 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг ФСО дифенгидрамина примеси А и 5 мг дифенилметанола Р растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,5 мл испытуемого раствора и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: *ацетонитрил Р* — раствор 5,4 г/л калия *дигидрофосфата Р*, доведенный до рН 3,0 *кислотой фосфорной Р*, (35:65, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 7-кратное время удерживания дифенгидрамина.

Относительное удерживание (по отношению к дифенгидрамину; время удерживания — около 6 мин): примесь А — около 0,9; примесь В — около 1,5; примесь С — около 1,8; примесь D — около 2,6; примесь Е — около 5,1.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками дифенгидрамина и примеси А.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D — 0,7):

– примесь А (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– любая другая примесь (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 0,6 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Дифенгидрамина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96% спирта Р, прибавляют 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и ти-

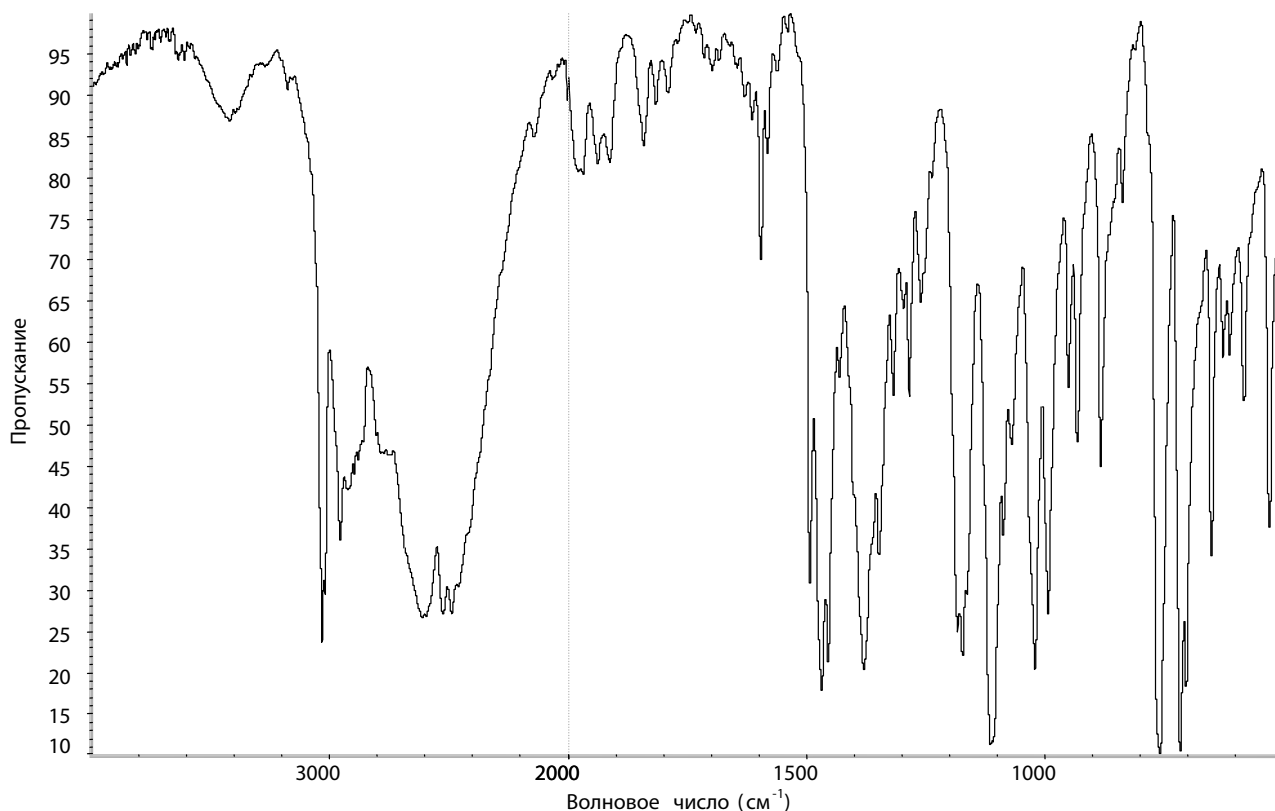


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО дифенгидрамина гидрохлорида в дисках с калия бромидом Р.

трукт 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

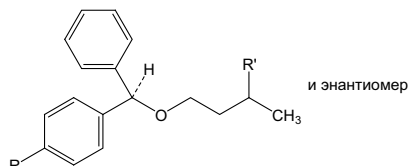
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 29,18 мг  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

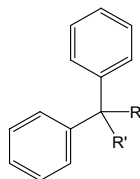
Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.



A. R = R' = H: 2-(Дифенилметокси)-N-метилэтанамин.

B. R = R' = CH<sub>3</sub>: 2-[(RS)-(4-Метилфенил)фенилметокси]-N,N-диметилэтанамин.

C. R = Br, R' = CH<sub>3</sub>: 2-[(RS)-(4-Бромфенил)фенилметокси]-N,N-диметилэтанамин.



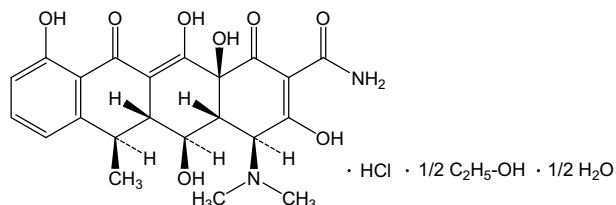
D. R = OH, R' = H: Дифенилметанол (бензгидрол).

E. R = R' = O: Дифенилметанон (бензофенон).

## ДОКСИЦИКЛИНА ГИКЛАТ

*Doxycyclini hyclas*

### DOXYCYCLINE HYCLATE



$(C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl) \cdot \frac{1}{2} C_2H_6O \cdot \frac{1}{2} H_2O$  М.м. 512,9

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Доксициклина гиклат содержит не менее 95,0% и не более 102,0% (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(диметиламино)-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамида в пересчете на безводное и свободное от этанола вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде и в метаноле, умеренно растворим в 96% спирте. Растворяется в растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. Просматривают хроматограммы, полученные как указано в разделе «Количественное определение». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

B. К 2 мг испытуемого образца прибавляют 5 мл кислоты серной Р. Появляется желтое окрашивание.

C. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 2,0 до 3,0. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -105 до -120 в пересчете на безводное вещество и свободное от этанола вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в смеси из 1 объема 1 М раствора кислоты хлористоводородной и 99 объемов метанола Р и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей. Измеряют угол оптического вращения в течение 5 мин после приготовления раствора.

Удельный показатель поглощения (2.2.25). От 300 до 335 (в пересчете на безводное и свободное от этанола вещество) в максимуме при 349 нм. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 объема 1 М раствора кислоты хлористоводородной и 99 объемов метанола Р и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью из 1 объема 1 М раствора кислоты хлористоводородной и 99 объемов метанола Р до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность в течение 1 ч после приготовления раствора.

Светопоглощающие примеси. Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,07 при 490 нм. 0,10 г испытуемого образца (в пересчете на безводное и свободное от этанола вещество) растворяют в смеси из 1 объема 1 М раствора кислоты хлористоводородной и 99 объемов метанола Р и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей. Измеряют оптическую плотность в течение 1 ч после приготовления раствора.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 20,0 мг ФСО доксициклина гиклата растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 20,0 мг ФСО 6-эпидоксициклина гидрохлорида растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* 20,0 мг ФСО метациклина гидрохлорида растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (d).* К 4,0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1,5 мл раствора сравнения (b), 1,0 мл раствора сравнения (с) и доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 25,0 мл.

*Раствор сравнения (е).* К 2,0 мл раствора сравнения (b) прибавляют 2,0 мл раствора сравнения (с) и доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сополимером стирол-дивинилбензола Р с размером частиц 8 мкм;

– температура: 60°C;

– подвижная фаза: к 200 мл воды Р прибавляют 60,0 г 2-метил-2-пропанола Р, 400 мл буферного раствора рН 8,0 Р, 50 мл раствора 10 г/л тетрабутиламмония гидросульфата Р (доведенного раствором натрия гидроксида разведенным Р до рН 8,0), 10 мл раствора 40 г/л натрия эдетата Р (доведенного раствором натрия гидроксида разведенным Р до рН 8,0) и доводят водой Р до объема 1000,0 мл;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (d) и (е).

*Относительное удерживание* (по отношению к доксициклину): примесь Е — около 0,2; примесь D — около 0,3; примесь С — около 0,5; примесь F — около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 1,25 между пиками примеси В (первый пик) и примеси А (второй пик); не менее 2,0 между пиками примеси А и доксициклина (третий пик); при необходимости изменяют концентрацию 2-метил-2-пропанола в подвижной фазе;

– фактор асимметрии: не более 1,25 для пика доксициклина.

*Предельное содержание примесей:*

– примесь А (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (е);

– примесь В (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (е);

– примеси С, D, E, F (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С, D, E и F, не должны превышать 0,25 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (е);

– любая другая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E и F, не должны превышать 0,25 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (е).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (е) (0,1%).

**Этанол.** Не менее 4,3% и не более 6,0%. Газовая хроматография (2.2.28).

*Раствор внутреннего стандарта.* 0,50 мл пропанола Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

*Испытуемый раствор (а).* 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (b).* 0,10 г испытуемого образца растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 0,50 мл этанола Р доводят раствором внутреннего стандарта до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором внутреннего стандарта до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 1,5 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола Р (размер частиц 150—180 мкм);

– детектор: пламенно-ионизационный;

– газ-носитель: азот для хроматографии Р;

– температура: колонка — 135°C, блок ввода проб и детектор — 150°C;

Содержание этанола рассчитывают с учетом плотности (2.2.5), равной 0,790 г/мл при 20°C.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,005% (50 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тя-

желые металлы. Эталон готовят с использованием 2,5 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не менее 1,4 % и не более 2,8 %. Определение проводят из 1,20 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,4 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 1,14 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Доксициклина гиклат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 2 и № 3 проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

**Содержание**  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  (М.м. 480,9) рассчитывают в процентах.

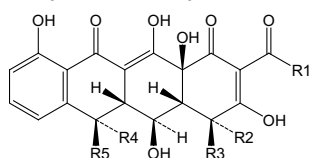
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** А, В, С, D, E, F.



**А.**  $R_1 = NH_2$ ,  $R_2 = R_5 = H$ ,  $R_3 = N(CH_3)_2$ ,  $R_4 = CH_3$ : (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(Диметиламино)-3,5,10,12,12*a*-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагидротетрацен-2-карбоксамид (6-эпидоксициклин).

**В.**  $R_1 = NH_2$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = N(CH_3)_2$ ,  $R_4 + R_5 = CH_2$ : (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,12*aS*)-4-(Диметиламино)-3,5,10,12,12*a*-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагидротетрацен-2-карбоксамид (метациклин).

**С.**  $R_1 = NH_2$ ,  $R_2 = N(CH_3)_2$ ,  $R_3 = R_4 = H$ ,  $R_5 = CH_3$ : (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-(Диметиламино)-3,5,10,12,12*a*-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагидротетрацен-2-карбоксамид (4-эпидоксициклин).

**D.**  $R_1 = NH_2$ ,  $R_2 = N(CH_3)_2$ ,  $R_3 = R_5 = H$ ,  $R_4 = CH_3$ : (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(Диметиламино)-3,5,10,12,12*a*-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагидротетрацен-2-карбоксамид (4-эпи-6-эпидоксициклин).

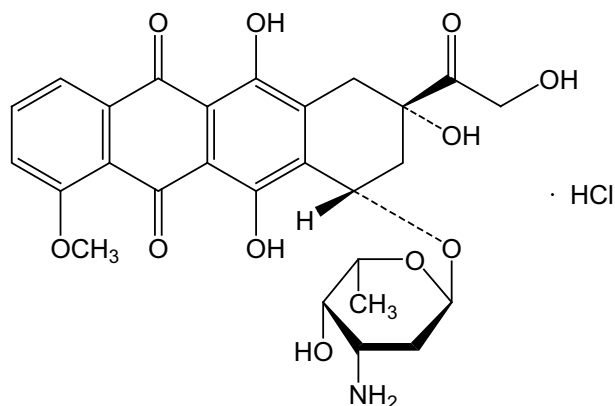
**Е.**  $R_1 = NH_2$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = N(CH_3)_2$ ,  $R_4 = OH$ ,  $R_5 = CH_3$ : Окситетрациклин.

**F.**  $R_1 = NH_2$ ,  $R_2 = R_4 = H$ ,  $R_3 = N(CH_3)_2$ ,  $R_5 = CH_3$ : (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-2-Ацетил-4-(диметиламино)-3,5,10,12,12*a*-пентагидрокси-6-метил-4*a*,5*a*,6,12*a*-тетрагидротетрацен-1,11(4*H*,5*H*)-дион (2-ацетил-2-декарбамоил-доксициклин).

### ДОКСОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИД

*Doxorubicini hydrochloridum*

**DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE**



$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

М.м. 580,0

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Доксорубицина гидрохлорид содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % (8*S*,10*S*)-10-[(3-амино-2,3,6-тридезоксид-α-*L*-лихсо-гексопиранозил)окси]-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-диона гидрохлорида в пересчете на безводное и свободное от этанола вещество.

Получают с использованием отдельных штаммов *Streptomyces coeruleorubidus* или *Streptomyces peucetius* либо любым другим способом.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Оранжево-красный кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Растворим в воде, малорастворим в метаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).



*Сравнение:* ФСО доксорубицина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 0,5 мл кислоты азотной Р, прибавляют 0,5 мл воды Р и нагревают над открытым пламенем в течение 2 мин. Охлаждают и прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата Р1. Образуется белый осадок.

#### ИСПЫТАНИЯ

**рН (2.2.3).** От 4,0 до 5,5. 50 мг испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор (а).** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 10,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО доксорубицина гидрохлорида и 10 мг ФСО эпирубицина гидрохлорида растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 5,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 50,0 мг ФСО доксорубицина гидрохлорида растворяют в подвижной

фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смешивают равные объемы ацетонитрила Р и раствора, содержащего 2,88 г/л натрия лаурилсульфата Р и 2,25 г/л кислоты фосфорной Р;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 5 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (б);

– время хроматографирования: 3,5-кратное время удерживания доксорубицина.

Время удерживания: доксорубицин — около 8 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками доксорубицина и эпирубицина.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь пика доксорубицина на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади пика доксорубицина на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05%).

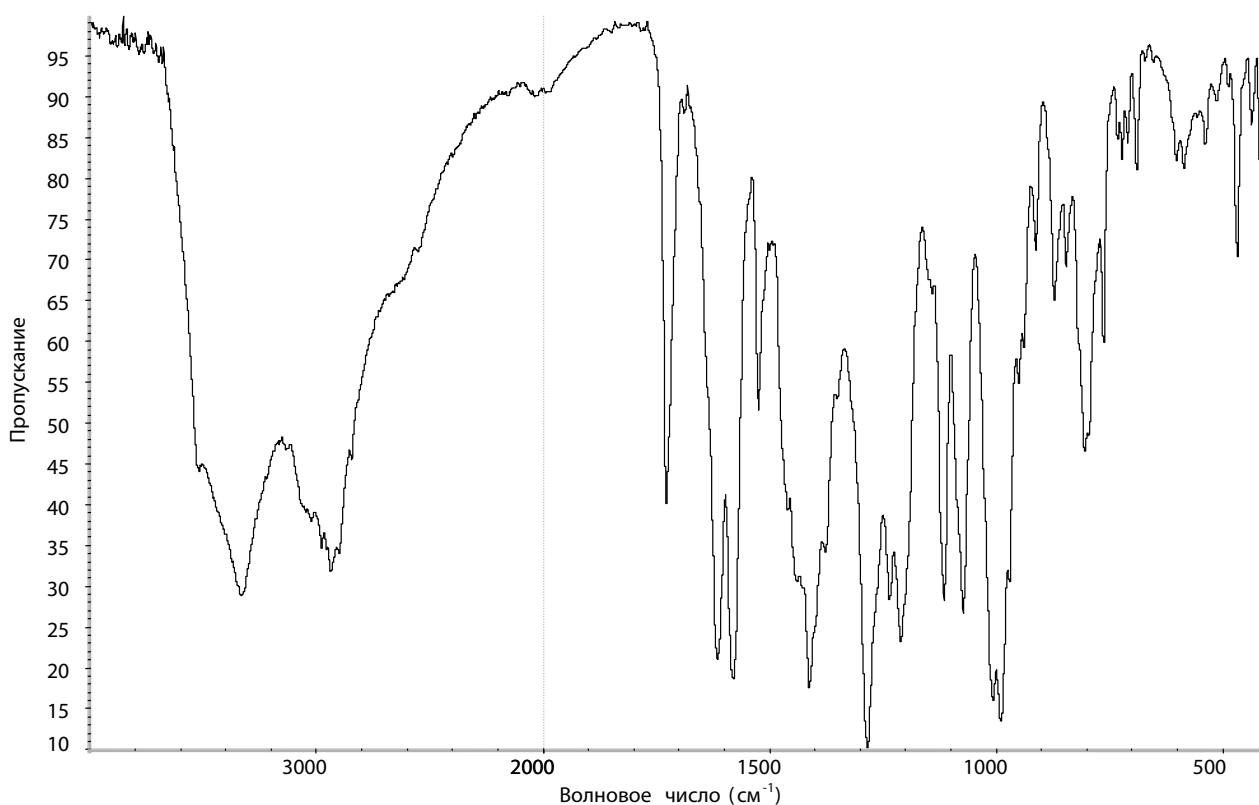


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО доксорубицина гидрохлорида.

**Этанол** (2.4.24, система В). Не более 1,0 %.

**Вода** (2.5.12). Не более 4,0 %. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 2,2 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Доксорубина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси» со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 5 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (с).

Содержание  $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$  рассчитывают в процентах.

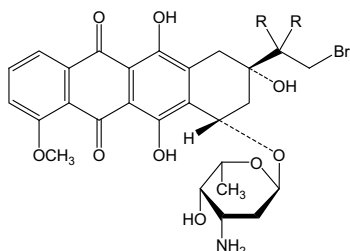
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

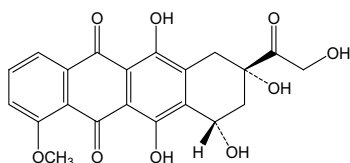
#### ПРИМЕСИ

A. Даунорубин.



B. R = OCH<sub>3</sub>: (8S,10S)-10-[(3-Амино-2,3,6-тридезоксид-α-L-лихсо-гексопиранозил)окси]-8-(2-бром-1,1-диметоксиэтил)-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион.

C. R + R = O: (8S,10S)-10-[(3-Амино-2,3,6-тридезоксид-α-L-лихсо-гексопиранозил)окси]-8-(бромацетил)-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион.

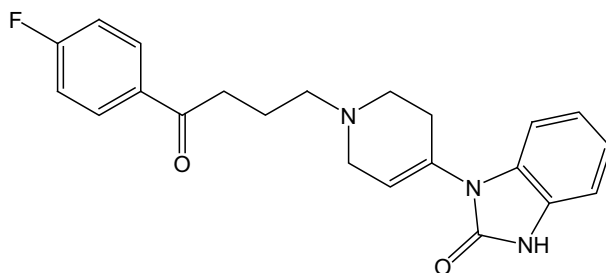


D. (8S,10S)-6,8,10,11-тетрагидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (агликон доксорубина, доксорубинон).

## ДРОПЕРИДОЛ

*Droperidolum*

**DROPERIDOL**



$C_{22}H_{22}FN_3O_2$

М.м. 379,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дроперидол содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 1-[1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]-1,2,3,6-тетрагидропирдин-4-ил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко-растворим в диметилформамиде и в метиле-нхлориде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А.

*Вторая идентификация:* В, С, D.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО дроперидола # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО дроперидола растворяют по отдельности в минимальном количестве ацетона Р, выпаривают на водяной бане до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**B.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 30 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 30 мг ФСО дроперидола растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 30 мг ФСО дроперидола и 30 мг ФСО бенперидола растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластика со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

*Подвижная фаза:* ацетон Р — метанол Р (1:9, об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл этанола *P*, прибавляют 0,5 мл раствора динитробензола *P* и 0,5 мл 2 *M* спиртового раствора калия гидроксида *P*. Появляется фиолетовое окрашивание, переходящее через 20 мин в коричневатокрасное.

**Д.** 5 мг испытуемого образца смешивают с 45 мг магния оксида тяжелого *P* и прокалывают в тигле до получения почти белого остатка (обычно менее 5 мин). Охлаждают, прибавляют 1 мл воды *P*, 0,05 мл раствора фенолфталеина *P1*, около 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* до получения бесцветного раствора и фильтруют. К свежеприготовленной смеси из 0,1 мл раствора ализарина *S P* и 0,1 мл раствора цирконила нитрата *P* прибавляют 1,0 мл полученного фильтрата, смешивают, выдержи-

вают в течение 5 мин и сравнивают окраску полученного раствора с окраской контрольного опыта, приготовленного таким же образом. Окраска испытуемого раствора желтая, а контрольного — красная.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в метилхлориде *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность (2.2.1).** Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность (2.2.2, метод II).** Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>5</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в диметилформамиде *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 2,5 мг ФСО дроперидола и 2,5 мг ФСО бенперидола растворяют в диметилформамиде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят диметилформамидом *P* до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят диметилформамидом *P* до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отно-

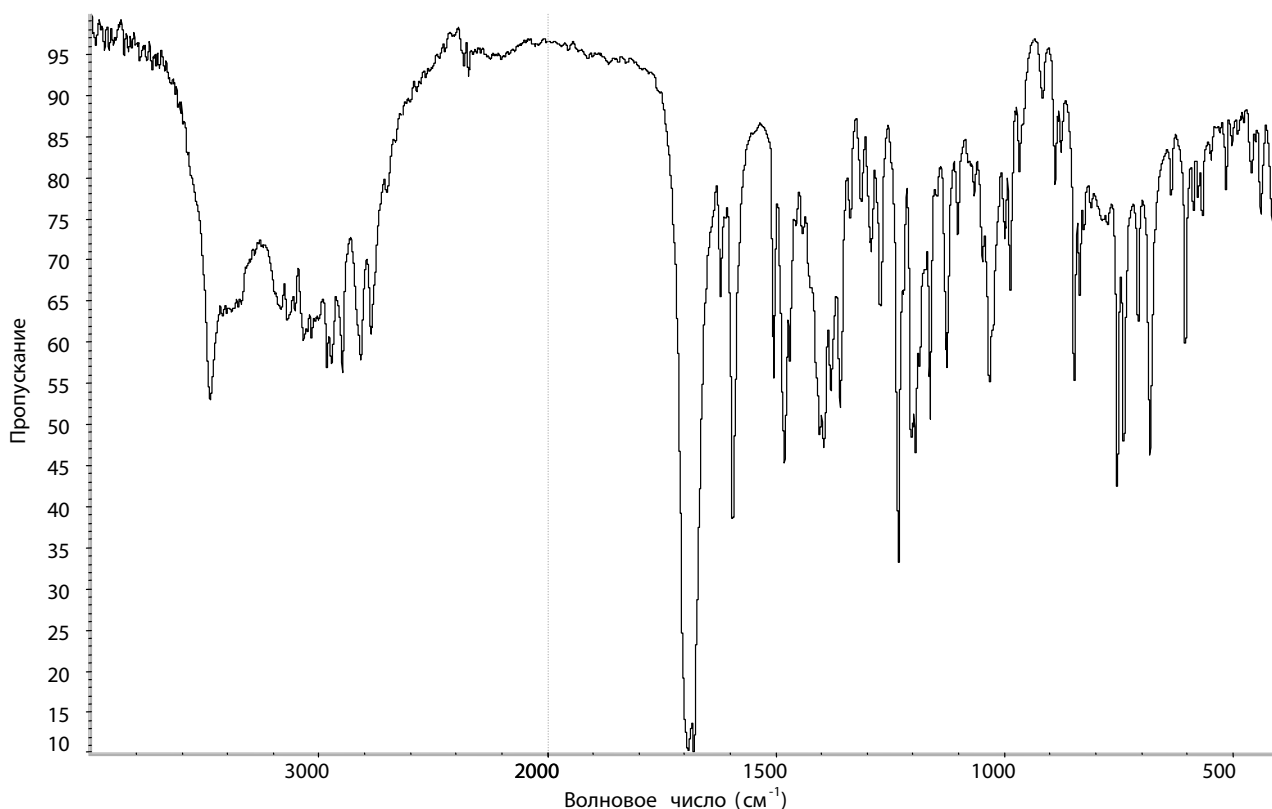


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО дроперидола в дисках с калия бромидом *P*.

шению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил Р;

– подвижная фаза В: раствор 10 г/л метабутиламмония гидросульфата Р1;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—15	0 → 40	100 → 60
15—20	40	60
20—25	40 → 0	60 → 100

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 275 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл; в качестве контрольного опыта используют диметилформамид Р.

Времена удерживания: бенперидол — около 6,5 мин; дроперидол — около 7 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками бенперидола и дроперидола; при необходимости изменяют конечную концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе или изменяют программу линейного градиента.

Предельное содержание примесей:

– примеси А, В, С, D, Е (не более 0,25 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Дроперидол в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл смеси из 1 объема кислоты уксусной безводной Р и 7 объемов метилэтилкетона Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной, используя 0,2 мл раствора нафтолбензола Р в качестве индикатора, до изменения окраски раствора с оранжево-желтой на зеленую.

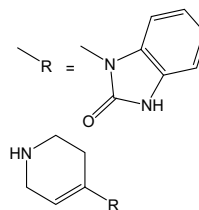
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 37,94 мг  $C_{22}H_{22}FN_3O_2$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

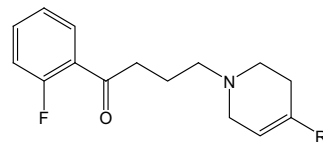
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

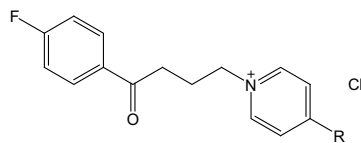
Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е.



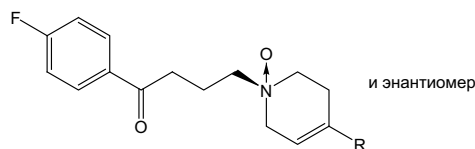
А. 1-(1,2,3,6-Тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он.



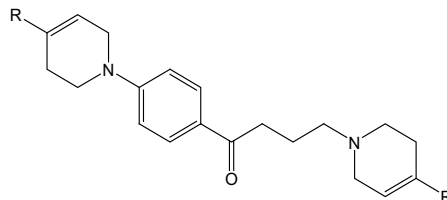
В. 1-[1-[4-(2-Фторфенил)-4-оксобутил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он.



С. 1-[4-(4-Фторфенил)-4-оксобутил]-4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пиридина хлорид.



D. (1R)-1-[4-(4-Фторфенил)-4-оксобутил]-4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина 1-оксид.

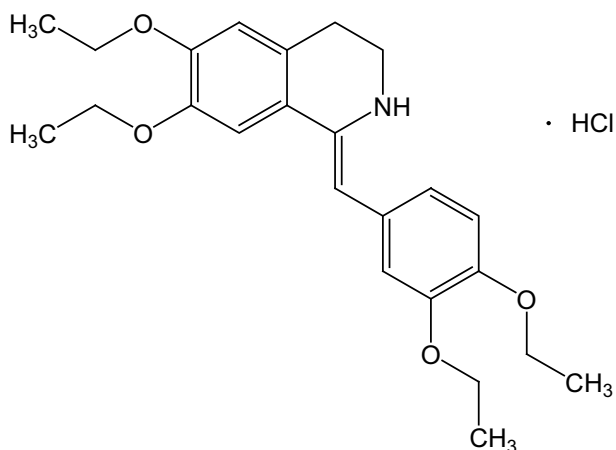


Е. 1-[1-[4-[4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-1-оксобутил]фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он.

## # ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД

*Drotaverini hydrochloridum*

### DROTAVERINE HYDROCHLORIDE



$C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$

М.м. 434,0

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дротаверина гидрохлорид содержит не менее 98,0% и не более 101,0% 1-[(3,4-диэтоксифенил)метил]-6,7-диэтокси-3,4-дигидро-2H-изохинолина гидрохлорида в пересчете на безводное и свободное от этанола вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Кристаллический порошок от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета.

Умеренно растворим в воде, растворим в 96% спирте, легко растворим в хлороформе.

Температура плавления: от 205°C до 215°C (без предварительного подсушивания) с разложением.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО дротаверина гидрохлорида или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 1,5 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. Спектр поглощения полученного раствора в диапазоне длин волн от 220 нм до 400 нм имеет максимумы при 241 нм, 302 нм и 353 нм.

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты серной Р, прибавляют 0,5 мл раствора 30 г/л железа (III) хлорида Р и нагрева-

ют при температуре 100°C в течение 3 мин. Появляется зеленое окрашивание. После охлаждения прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной Р. Появляется коричневатое-красное окрашивание.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 50,0 мл воды Р.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона G(3)<sub>5</sub> или Y(Ж)<sub>5</sub>.

**pH** (2.2.3). От 3,5 до 5,5. Измеряют pH раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Буферный раствор.* 10,88 г натрия ацетата Р растворяют в 500 мл воды Р, прибавляют 30 мл кислоты уксусной ледяной Р и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл подвижной фазы.

*Раствор сравнения (а).* 2,5 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл. 0,5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 20 мг испытуемого образца растворяют в 19 мл воды Р при температуре от 40°C до 50°C, прибавляют 5 мг растертого калия перманганата Р, перемешивают в течение 2 мин, прибавляют 1 мл кислоты фосфорной Р и перемешивают до получения прозрачного раствора.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным деактивированным по отношению к основаниям эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: метанол Р — ацетонитрил для хроматографии Р — буферный раствор (2:12:11, об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

- объем вводимой пробы: по 10 мкл раствора сравнения (а) и испытуемого раствора и по 5 мкл раствора сравнения (б);

- время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания дротаверина.

*Пригодность хроматографической системы:*

- после пика дротаверина элюируются 3 пика примесей (продукты окисления) на хроматограмме раствора сравнения (б);

- разрешение: не менее 3,0 между соседними пиками на хроматограмме раствора сравнения (б);

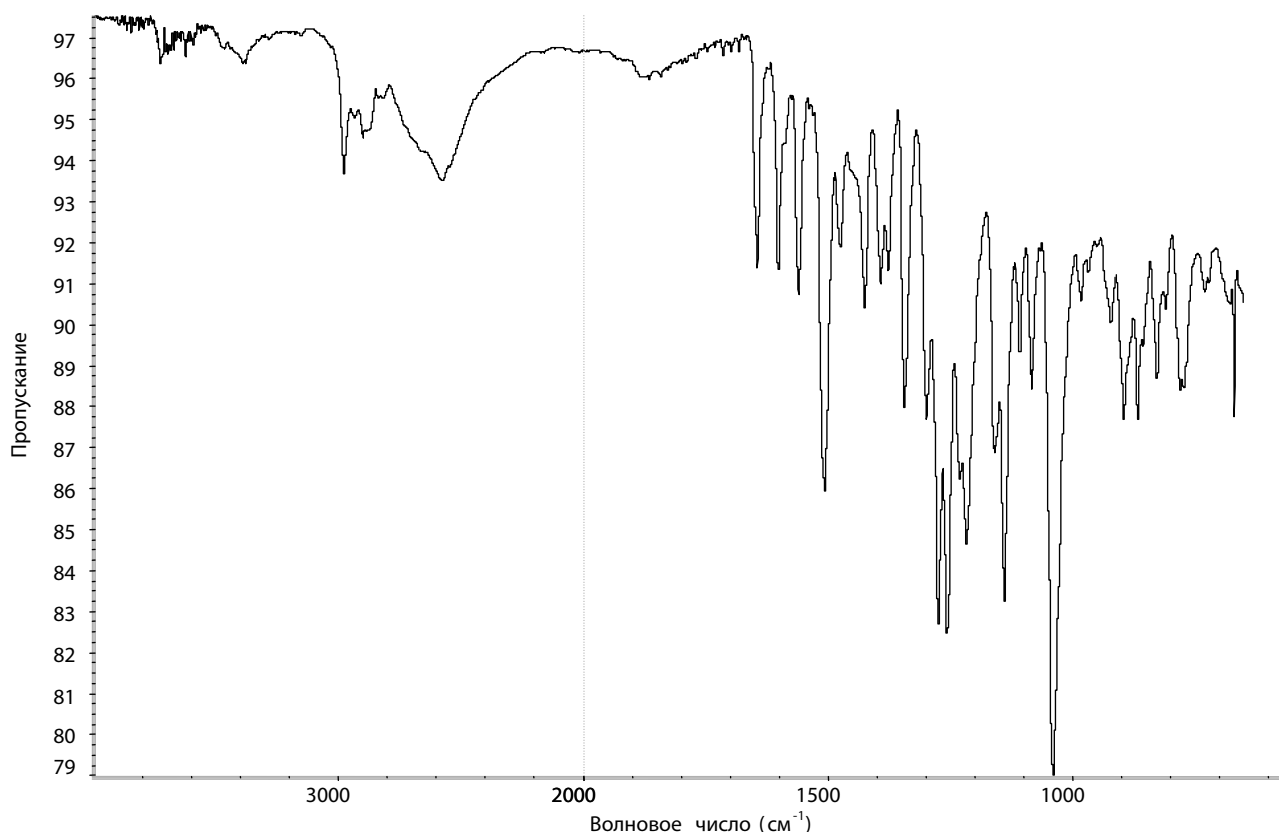


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО дропераина гидрохлорида.

– *фактор асимметрии*: не более 1,3 для пика дропераина на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *число теоретических тарелок*: не менее 3000 для пика дропераина на хроматограмме раствора сравнения (b).

– *относительное стандартное отклонение*: не более 2% для площади пика дропераина на хроматограмме раствора сравнения (a) при пяти повторных вводах пробы.

*Предельное содержание примесей*:

– *любая примесь* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *сумма примесей* (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод C). Не более 0,002% (20 ppm) свинца или железа. 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) P.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01% (100 ppm). 5 г испытуемого образца встряхивают с 50,0 мл *воды* P и фильтруют. 15 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Этанол** (2.4.24, система A). Не более 5,0%.

**Вода** (2.5.12). Не более 2,0%. 0,500 г испытуемого образца растворяют в 10 мл смеси *хлороформ P* — *метанол P* (9:1, об/об).

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Дропераина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 20 мл *кислоты уксусной ледяной* P, прибавляют 3 мл раствора 50 г/л *ртути (II) ацетата* P в *кислоте уксусной ледяной* P и титруют 0,1 M *раствором кислоты хлорной* до появления зеленого окрашивания, используя 0,1 мл *раствора кристаллического фиолетового* P в качестве индикатора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 M *раствором кислоты хлорной* соответствует 43,40 мг  $C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

**ЖЕЛЕЗА ХЛОРИД ГЕКСАГИДРАТ***Ferri chloridum hexahydricum***FERRIC CHLORIDE HEXAHYDRATE****FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O****М.м. 270,3****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Железа хлорид гексагидрат содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Кристаллическая масса либо оранжево-желтые или коричневатно-желтые кристаллы. Очень гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде и в 96 % спирте, легко растворим в глицерине.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (с) на железо (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 10 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Кислотность.** 3,0 г калия фторида *P* помещают в подходящий полиэтиленовый контейнер, растворяют в 15 мл воды *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида, используя 0,1 мл раствора фенолфталеина *P* в качестве индикатора, до появления розового окрашивания. К полученному раствору прибавляют 10 мл раствора *S*, выдерживают в течение 3 ч и фильтруют. Используют 12,5 мл полученного фильтрата. При прибавлении не более 0,3 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание.

**Свободный хлор.** Нагревают 5 мл раствора *S*. Выделяющиеся пары не должны окрашивать йодкрахмальную бумагу *P* в синий цвет.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01 % (100 ppm). 15 мл раствора *S* нагревают на водяной бане и прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P*. Охлаждают и фильтруют. Полученный фильтрат нейтрализуют кислотой хлористоводородной *P1* по синей лакмусовой бумаге *P* и упаривают до объема 15 мл.

**Железа (II) ионы.** Не более 0,005 % (50 ppm). К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл воды *P*, 4 мл кислоты фосфорной *P* и 0,05 мл раствора калия феррицианида *P*. Через 10 мин синяя окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора, приготовленного аналогично и в то же самое время с использованием 10 мл воды *P* и 1 мл свежеприготовленного раствора 0,250 г/л железа (II) сульфата *P*.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *A*). Не более 0,005 % (50 ppm). 1,0 г испытуемого образ-

ца растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной *P1*, прибавляют 2 мл раствора водорода пероксида концентрированного *P* и выпаривают до объема 5 мл. Охлаждают, доводят кислотой хлористоводородной *P1* до объема 20 мл и переносят полученный раствор в делительную воронку. Встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетонам *P1* порциями по 20 мл. Нижний слой отделяют, выпаривают до половины объема и доводят водой *P* до объема 25 мл. 10 мл полученного раствора нейтрализуют раствором аммиака разведенным *P1* по красной лакмусовой бумаге *P* и доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm *Pb*) *P*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Железа хлорид гексагидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

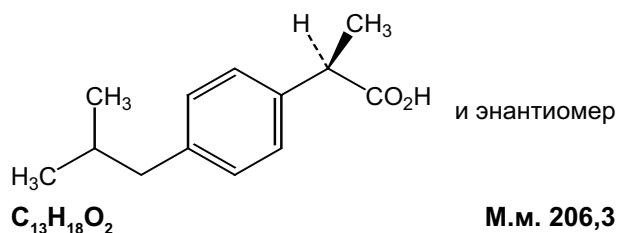
**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

0,200 г испытуемого образца помещают в коническую колбу со шлифом, растворяют в 20 мл воды *P*, прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, 2 г калия йодида *P*, закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 1 ч. Титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя 5 мл раствора крахмала *P* в качестве индикатора, который прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата соответствует 27,03 мг FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O.

**ХРАНЕНИЕ**

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

**ИБУПРОФЕН***Ibuprofenum***IBUPROFEN****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Ибупрофен содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % (2*RS*)-2-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в воде, легкорастворим в ацетоне, в метаноле и в метиленхлориде. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 75°C до 78°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 4 г/л натрия гидроксида Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Диапазон длин волн:* от 240 нм до 300 нм. Используют спектрофотометр с шириной щели 1,0 нм и скоростью сканирования не более 50 нм/мин.

*Максимумы поглощения:* при 264 нм и 272 нм.

*Плечо:* при 258 нм.

*Отношение оптических плотностей:*

—  $A_{264}/A_{258}$  — от 1,20 до 1,30;

—  $A_{272}/A_{258}$  — от 1,00 до 1,10.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*# Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО ибупрофена # или спектр, представленный на рисунке 1.

**D.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 50 мг ФСО ибупрофена растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная безводная Р — этилацетат Р — гексан Р (5:24:71, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта.

*Высушивание:* при температуре 120°C в течение 30 мин.

*Проявление:* пластинку слегка опрыскивают раствором 10 г/л калия перманганата Р в кислоте серной разведенной Р, нагревают при температуре 120°C в течение 20 мин и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

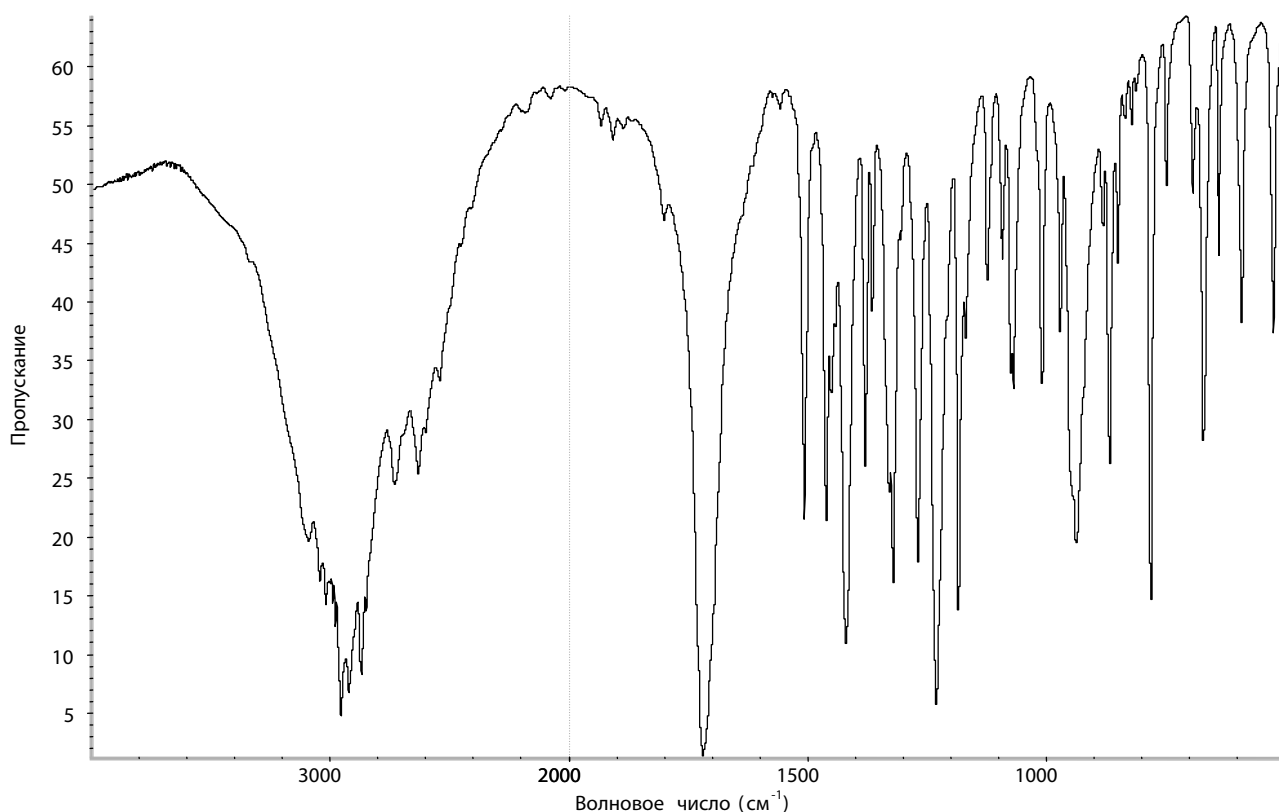


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ибупрофена в дисках с калия бромидом Р.



**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От  $-0,05^\circ$  до  $+0,05^\circ$ . 0,50 г испытуемого образца растворяют в метаноле P и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл ацетонитрила P и доводят подвижной фазой A до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой A до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой A до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл ФСО ибупрофена примеси В доводят ацетонитрилом P1 до объема 10,0 мл (раствор А). 20 мг ФСО ибупрофена растворяют в 2 мл ацетонитрила P1, прибавляют 1,0 мл раствора А и доводят подвижной фазой A до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** Содержимое контейнера ФСО ибупрофена для идентификации пиков (содержит примеси А, J и N) растворяют в 1 мл ацетонитрила P1 и доводят подвижной фазой A до объема 5 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смешивают 0,5 мл кислоты фосфорной P, 340 мл ацетонитрила P1 и 600 мл воды P, выдерживают до установления равновесия и доводят водой P до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: ацетонитрил P1;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—25	100	0
25—55	100 → 15	0 → 85
55—70	15	85

– скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 214 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, J и N, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО ибупрофена для идентификации пиков.

**Относительное удерживание** (по отношению к ибупрофену; время удерживания — около 16 мин): примесь J — около 0,2; примесь N — около 0,3; примесь А — около 0,9; примесь В — около 1,1.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– коэффициент разделения пиков: не менее 1,5 ( $H_p$  — высота пика примеси В относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси В и ибупрофена); при необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе А.

**Предельное содержание примесей:**

– примеси А, J, N (не более 0,15%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, J и N, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неспецифицированные примеси (не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, J и N, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,03%).

**Примесь F.** Не более 0,1 %. Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

**Метилирующий раствор.** 1 мл N,N-диметилформамида диметилацетата P и 1 мл пиридина P доводят этилацетатом P до объема 10 мл.

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца помещают в герметично укупориваемый контейнер, растворяют в 1,0 мл этилацетата P и прибавляют 1 мл метилирующего раствора. Контейнер герметично укупоривают и нагревают в термостате при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. После охлаждения раствор выпаривают при комнатной температуре в потоке азота досуха. Остаток растворяют в 5 мл этилацетата P.

**Раствор сравнения (а).** 0,5 мг ФСО ибупрофена примеси F растворяют в этилацетате P и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 50,0 мг ФСО ибупрофена помещают в герметично укупориваемый контейнер, растворяют в 1 мл раствора сравнения (а) и прибавляют 1 мл метилирующего раствора. Контейнер герметично укупоривают и нагревают в термостате при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. После охлаждения раствор выпаривают при комнатной температуре в потоке азота досуха. Остаток растворяют в 5 мл этилацетата P.

Условия хроматографирования:

– колонка капиллярная кварцевая длиной 25 м и внутренним диаметром 0,53 мм, покрытая слоем *макрогола 20 000 P* (толщина слоя 2 мкм);

– температура: колонка — 150°C, блок ввода проб — 200°C, детектор — 250°C;

– газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;

– скорость газа-носителя: 5,0 мл/мин;

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (b);

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания ибупрофена.

**Пригодность хроматографической системы:**

– относительное удерживание (по отношению к ибупрофену; время удерживания — около 17 мин): примесь F — около 1,5.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод B). Не более 0,001% (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), полученного путем разведения *эталонного раствора свинца* (100 ppm Pb) *P* метанолом *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме над фосфора (V) оксидом *P*.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ибупрофен в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 11 проводят из разведения 1:10, на питательные среды № 1, № 2 и № 8 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к ибупрофену штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,450 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *метанола P*, прибавляют 0,4 мл *раствора фенолфталеина P1* и титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* до красного окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

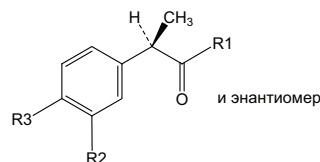
1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 20,63 мг  $C_{13}H_{18}O_2$ .

## ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* A, B, C, D, E.

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в

значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R.

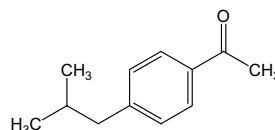


A. R1 = OH, R2 =  $CH_2-CH(CH_3)_2$ , R3 = H: (2*RS*)-2-[3-(2-Метилпропил)фенил]пропановая кислота.

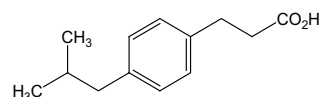
B. R1 = OH, R2 = H, R3 =  $[CH_2]_3-CH_3$ : (2*RS*)-2-(4-Бутилфенил)пропановая кислота.

C. R1 =  $NH_2$ , R2 = H, R3 =  $CH_2-CH(CH_3)_2$ : (2*RS*)-2-[4-(2-Метилпропил)фенил]пропанамид.

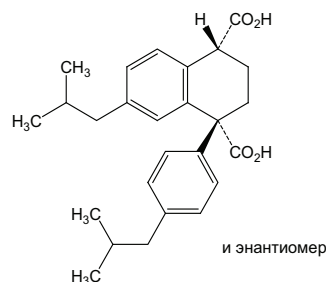
D. R1 = OH, R2 = H, R3 =  $CH_3$ : (2*RS*)-2-(4-Метилфенил)пропановая кислота.



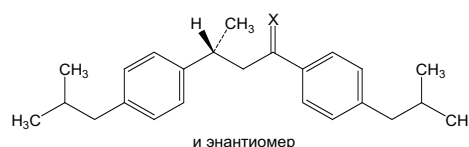
E. 1-[4-(2-Метилпропил)фенил]этанон.



F. 3-[4-(2-Метилпропил)фенил]пропановая кислота.

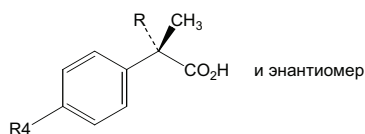


G. (1*RS*,4*RS*)-7-(2-Метилпропил)-1-[4-(2-метилпропил)фенил]-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1,4-дикарбоновая кислота.



H. X = O: (3*RS*)-1,3-бис[4-(2-метилпропил)фенил]бутан-1-он.

I. X =  $H_2$ : (3*RS*)-1,3-бис[4-(2-метилпропил)фенил]бутан.



J. R = H, R4 = CO-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: (2*RS*)-2-[4-(2-Метилпропаноил)фенил]пропановая кислота.

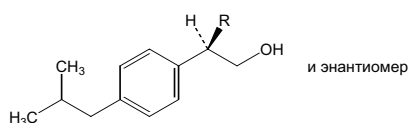
K. R = H, R4 = CHO: (2*RS*)-2-(4-Формилфенил)-пропановая кислота.

L. R = H, R4 = CHOH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: 2-[4-(1-Гидрокси-2-метилпропил)фенил]пропановая кислота.

M. R = OH, R4 = CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: (2*RS*)-2-Гидрокси-2-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота.

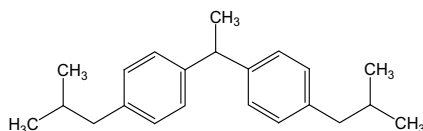
N. R = H, R4 = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: (2*RS*)-2-(4-Этилфенил)-пропановая кислота.

O. R = H, R4 = CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: 2-[4-(1-Метилпропил)фенил]пропановая кислота.



P. R = CH<sub>3</sub>: (2*RS*)-2-[4-(2-Метилпропил)фенил]пропан-1-ол.

Q. R = H: 2-[4-(2-Метилпропил)фенил]этанол.

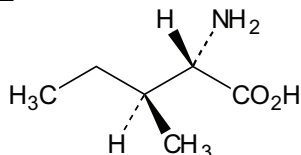


R. 1,1-Бис[4-(2-метилпропил)фенил]этан.

## ИЗОЛЕЙЦИН

*Isoleucinum*

**ISOLEUCINE**



**C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>**

**М.м. 131,2**

Изолейцин содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (2*S*,3*S*)-2-амино-3-метилпентановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо чешуйки.

Умеренно растворим в воде, малорастворим в 96% спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, C.

Вторая идентификация: A, B, D.

A. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

B. 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. Полученный раствор является правовращающим.

C. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО изолейцина # или спектр, представленный на рисунке 1.

D. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +40,0 до +43,0 в пересчете на сухое вещество. 1,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной P1 и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (a).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой P до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (a).** 10 мг ФСО изолейцина растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой P до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (c).** 10 мг ФСО изолейцина и 10 мг ФСО валина растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля P.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная P — вода P — бутанол P (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

– **любая примесь** (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 0,25 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03 % (300 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод *B*). Не более 0,02 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P*.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с ме-

тилизобутилкетонем *P1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды *P* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *D*). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Изолейцин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной, используя 0,1 мл раствора нафтолбензеина *P* в качестве индикатора, до изменения окраски раствора от коричневато-желтой до зеленой.

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 13,12 мг  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

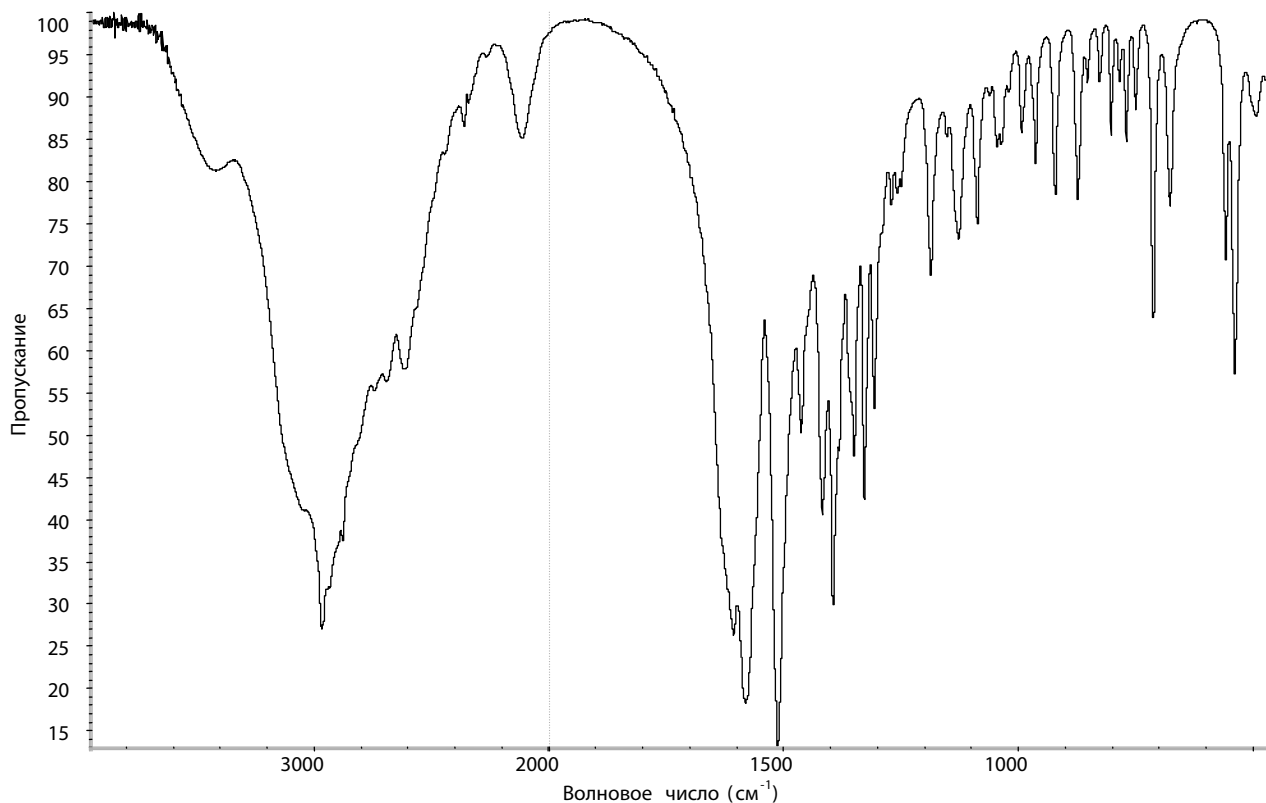
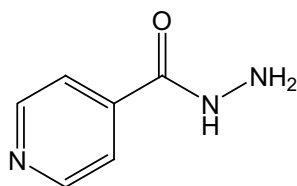


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО изолейцина в дисках с калия бромидом *P*.

## ИЗОНИАЗИД

Isoniazidum

## ISONIAZID

 $C_6H_7N_3O$ 

М.м. 137,1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Изониазид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% пиридин-4-карбогидразида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В

Вторая идентификация: А, С.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 170°C до 174°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО изониазида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р, прибавляют 10 мл теплого раствора 10 г/л ванилина Р, раствор отстаивают и, при необходимости, протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой. Образуется желтый осадок, который, после перекристаллизации из 5 мл спирта (70%, об/об) Р и высушивания при температуре от 100°C до 105°C, имеет температуру плавления (2.2.14) от 226°C до 231°C.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**pH** (2.2.3). От 6,0 до 8,0. Измеряют pH раствора S.

**Гидразин и сопутствующие примеси.** Гидразин: не более 0,05%; любая другая примесь: не более 0,2%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из ацетона Р и воды Р (1:1, об/об) и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 50,0 мг гидразин сульфата Р растворяют в 50 мл воды Р и доводят ацетоном Р до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавля-

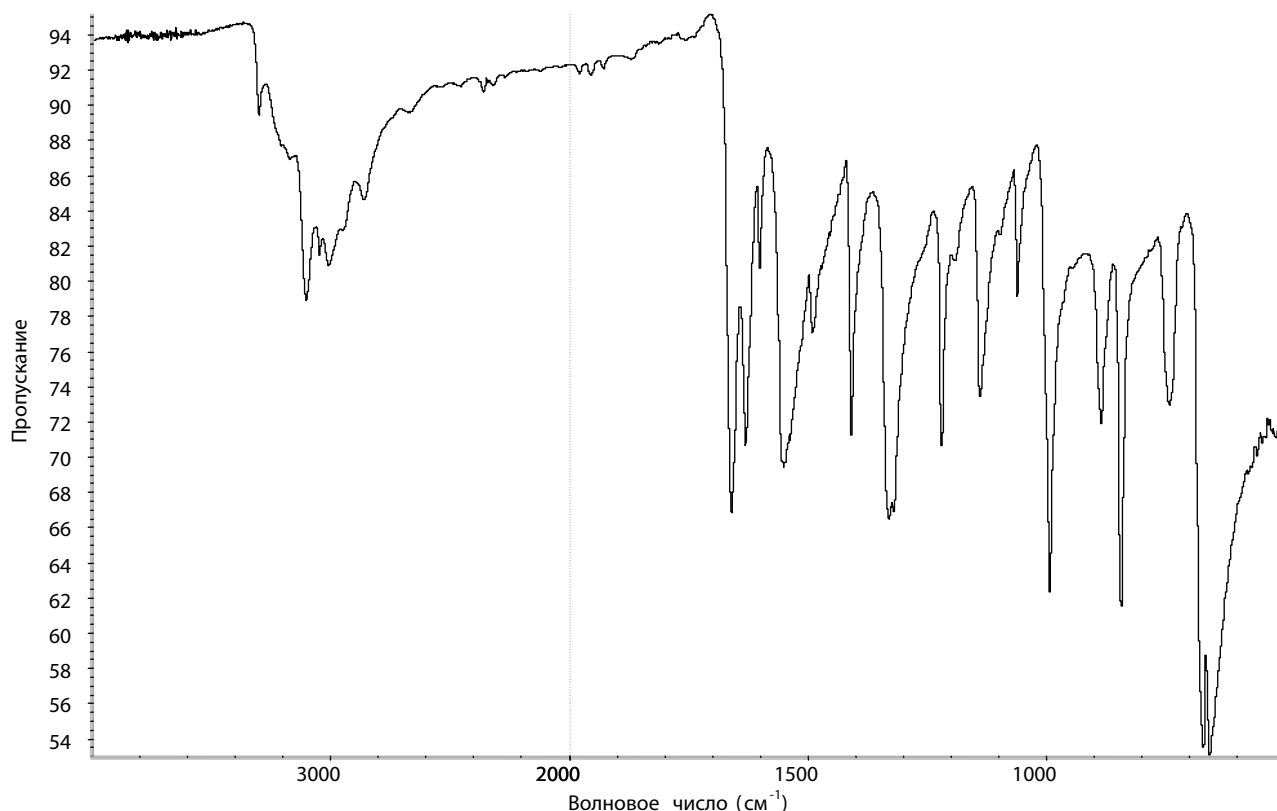


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО изониазида.

ют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят смесью из ацетона *P* и воды *P* (1:1, об/об) до объема 100,0 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> *P*.

**Подвижная фаза:** вода *P* — ацетон *P* — метанол *P* — этилацетат *P* (10:20:20:50, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление А:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты А:** на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида *P* 1 и просматривают при дневном свете.

**Результаты В:** на хроматограмме раствора сравнения проявляется дополнительное пятно (гидразин). На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее гидразину, должно быть не интенсивнее пятна гидразина на хроматограмме раствора сравнения.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод С).** Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Изониазид в условиях испытаний обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:50. Посев на питательные среды № 2 и № 3 проводят из разведения 1:20.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

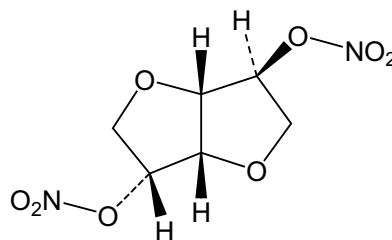
0,250 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 100 мл воды *P*, 20 мл кислоты хлористоводородной *P*, 0,2 г калия бромида *P*, 0,05 мл раствора метилового красного *P* и титруют 0,0167 *M* раствором калия бромата при постоянном перемешивании до исчезновения красной окраски.

1 мл 0,0167 *M* раствора калия бромата соответствует 3,429 мг C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>.

## ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ РАЗВЕДЕННЫЙ

*Isosorbidi dinitras dilutus*

**ISOSORBIDE DINITRATE, DILUTED**



C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

М.м. 236,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Изосорбида динитрат разведенный представляет собой сухую смесь изосорбида динитрата и Лактозы моногидрата или Маннита. Содержит не менее 95,0 % (м/м) и не более 105,0 % (м/м) 1,4:3,6-диангидро-D-глюцитол-2,5-динитрата от заявленного содержания.

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Изосорбида динитрат неразведенный под воздействием удара или при нагревании может взрываться. Должны быть приняты необходимые меры предосторожности. Работать следует только с очень небольшими количествами неразведенного изосорбида динитрата.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Неразведенный изосорбида динитрат — мелкий кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Неразведенный изосорбида динитрат очень мало растворим в воде, очень легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте. Растворимость изосорбида динитрата разведенного зависит от разбавителя и его концентрации.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, С, D.

*Вторая идентификация:* В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* используют остаток полученный в идентификации D.

*Сравнение:* ФСО изосорбида динитрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* Навеску испытуемого образца, соответствующую 10 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл 96 % спирта *P* в течение 5 мин и фильтруют.

*Раствор сравнения.* Навеску ФСО изосорбида динитрата, соответствующую 10 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл 96 % спирта *P* в течение 15 мин и фильтруют.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G* *P*.

*Подвижная фаза:* метанол *P* — метиленхлорид *P* (5:95, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* в потоке воздуха.

*Проявление:* пластинку опрыскивают свежеприготовленным раствором калия йодида с крахмалом *P*, выдерживают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, окраске и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

#### С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* Навеску испытуемого образца, соответствующую 0,10 г лактозы или маннита, встряхивают с 10 мл воды *P* и при необходимости фильтруют.

*Раствор сравнения (а).* 0,10 г лактозы *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 0,10 г маннита *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* Смешивают равные объемы растворов сравнения (а) и (b).

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

*Подвижная фаза:* вода *P* — метанол *P* — кислота уксусная безводная *P* — этиленхлорид *P* (10:15:25:50, об/об/об/об). Объемы ком-

понентов подвижной фазы отмеривают точно, так как небольшой избыток воды приводит к помутнению.

*Наносимый объем пробы:* 1 мкл (место нанесения пробы тщательно высушивают).

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта. После высушивания повторяют хроматографирование с новой порцией подвижной фазы.

*Высушивание:* в потоке теплого воздуха.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором кислоты 4-аминобензойной *P* и сушат в потоке холодного воздуха до исчезновения запаха ацетона. Пластику выдерживают при температуре 100°C в течение 15 мин, охлаждают, опрыскивают раствором 2 г/л натрия перйодата *P*, сушат в потоке холодного воздуха и выдерживают при температуре 100°C в течение 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а), если разбавителем является лактоза, или пятну на хроматограмме раствора сравнения (b), если разбавителем является маннит.

**Д.** Навеску испытуемого образца, соответствующую 25 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл ацетона *P* в течение 5

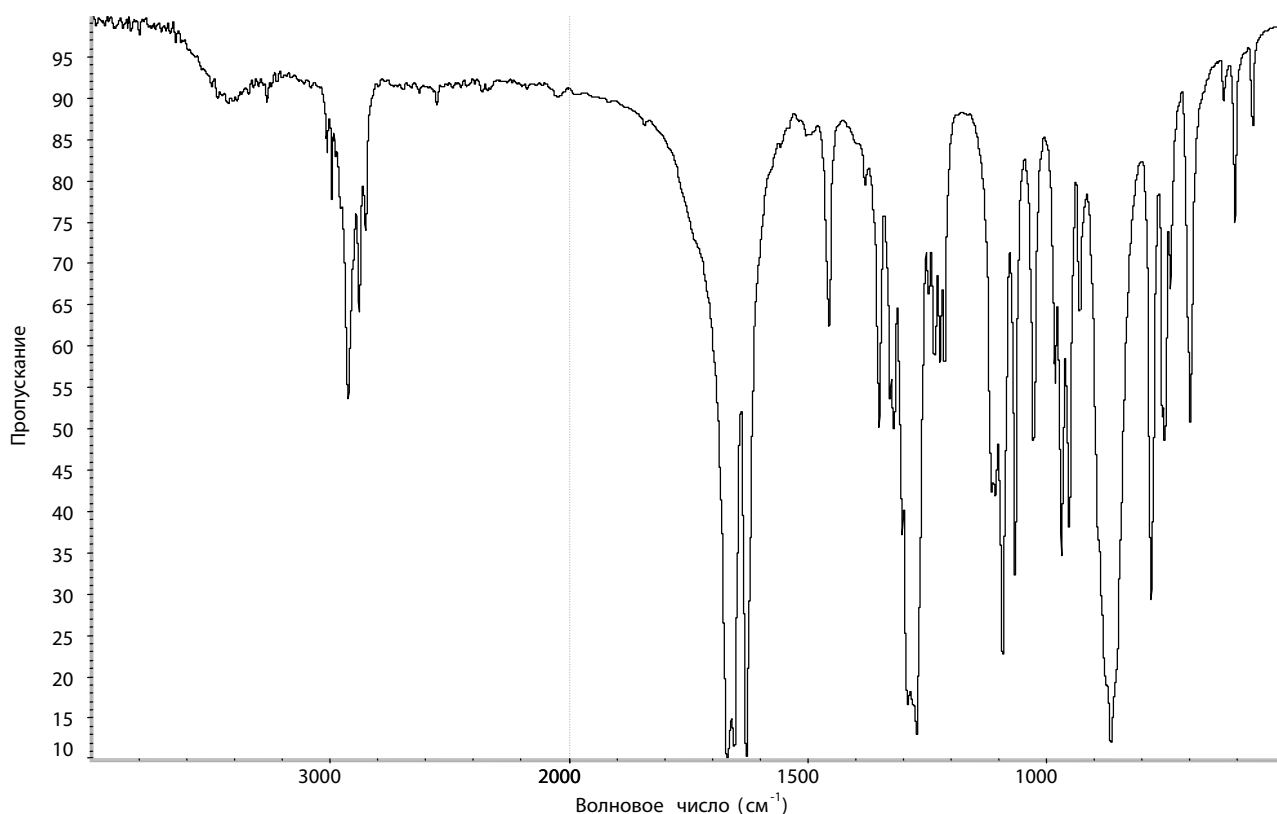


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО изосорбида динитрата.

мин, фильтруют и упаривают досуха при температуре не выше 40°C. Полученный остаток сушат над *фосфора (V) оксидом Р* при давлении, не превышающем 0,7 кПа, в течение 16 ч. Температура плавления (2.2.14) остатка: от 69°C до 72°C.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Неорганические нитраты.** Не более 0,5% в пересчете на калия нитрат. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* Навеску испытуемого образца, соответствующую 0,10 г изосорбида динитрата, встряхивают с 5 мл 96% спирта *Р* и фильтруют.

*Раствор сравнения.* 10 мг калия нитрата *Р* растворяют в 1 мл воды *Р* и доводят 96% спиртом *Р* до объема 100 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Н Р*.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная *Р* — ацетон *Р* — толуол *Р* (15:30:60, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* в потоке воздуха до полного исчезновения запаха кислоты уксусной.

*Проявление:* пластинку обильно опрыскивают свежеприготовленным раствором калия йодида с крахмалом *Р*, выдерживают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее нитрат-иону, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Изосорбид-5-нитрат и изосорбид-2-нитрат.** Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в разделе «Количественное определение», но при длине волны детектора 210–215 нм.

*Объем вводимой пробы:* по 10 мкл испытуемого раствора (а), раствора сравнения (е), (с) и (d).

*Времена удерживания:* изосорбид динитрат — около 5 мин, изосорбид-2-нитрат — около 8 мин и изосорбид-5-нитрат — около 11 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (е):

– *разрешение:* не менее 6,0 между пиками изосорбида динитрата и изосорбид-2-нитрата.

*Предельное содержание примесей:*

– *изосорбид-2-нитрат* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего изосорбид-2-нитрату, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *изосорбид-5-нитрат* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего изосорбид-

5-нитрату, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d).

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Изосорбида динитрат разведенный в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор (а).* К навеске испытуемого образца, соответствующей 25,0 мг изосорбида динитрата, прибавляют 20 мл подвижной фазы, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин и доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл. Полученный раствор фильтруют через подходящий мембранный фильтр.

*Испытуемый раствор (b).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* К навеске *ФСО изосорбида динитрата*, соответствующей 25,0 мг изосорбида динитрата, прибавляют 20 мл подвижной фазы, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин и доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл. Полученный раствор фильтруют через подходящий мембранный фильтр.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 10,0 мг *ФСО изосорбид-2-нитрата* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 0,1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

*Раствор сравнения (d).* 10,0 мг *ФСО изосорбида моонитрата* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 0,1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

*Раствор сравнения (е).* 5 мг *ФСО изосорбид-2-нитрата* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. К 1 мл полученного раствора прибавляют 0,5 мл раствора сравнения (а) и доводят подвижной фазой до объема 10 мл.

*Условия хроматографирования:*

– *колонка* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем аминопропилметилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 10 мкм;

– *подвижная фаза:* этанол *Р* — *триметилпентан Р* (15:85, об/об);

– *скорость подвижной фазы:* 1 мл/мин;

– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 230 нм;



– объем вводимой пробы: по 20 мкл раствора сравнения (b) и испытуемого раствора (b).

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

– относительное стандартное отклонение: не более 2,0% для площадей пиков при шести повторных вводах пробы. Содержание изосорбида динитрата рассчитывают в процентах от заявленного содержания.

#### ХРАНЕНИЕ

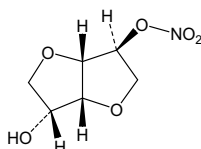
В защищенном от света месте.

#### МАРКИРОВКА

Указывают содержание изосорбида динитрата в процентах.

#### ПРИМЕСИ

А. Неорганические нитраты.



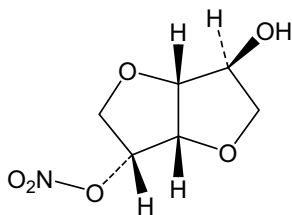
В. Изосорбид-2-нитрат.

С. Изосорбида моонитрат (изосорбид-5-нитрат).

## ИЗОСОРБИДА МООНИТРАТ РАЗВЕДЕННЫЙ

*Isosorbidi mononitras dilutus*

**ISOSORBIDE MONONITRATE, DILUTED**



$C_6H_9NO_6$

М.м. 191,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Изосорбида моонитрат разведенный представляет собой сухую смесь изосорбида моонитрата и *Лактозы моногидрата* или *Маннита*. Содержит не менее 95,0% (м/м) и не более 105,0% (м/м) 1,4:3,6-диангидро-D-глюцитол-5-нитрата от заявленного содержания.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Неразведенный изосорбида моонитрат — кристаллический порошок белого цвета.

Легкорастворим в воде, в ацетоне, в 96% спирте и в метиленхлориде.

Растворимость изосорбида моонитрата разведенного зависит от разбавителя и его концентрации.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, С, D.

*Вторая идентификация:* В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* используют остаток, полученный в идентификации D.

*Сравнение:* ФСО изосорбида моонитрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* Навеску испытуемого образца, соответствующую 10 мг изосорбида моонитрата, встряхивают с 10 мл 96% спирта Р в течение 5 мин и фильтруют.

*Раствор сравнения.* Навеску ФСО изосорбида моонитрата, соответствующую 10 мг изосорбида моонитрата, встряхивают с 10 мл 96% спирта Р в течение 15 мин и фильтруют.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

*Подвижная фаза:* метанол Р — метиленхлорид Р (5:95, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* в потоке воздуха.

*Проявление:* пластинку опрыскивают свежеприготовленным раствором калия йодида с крахмалом Р, выдерживают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* Навеску испытуемого образца, соответствующую 0,10 г лактозы или маннита, встряхивают с 10 мл воды Р и при необходимости фильтруют.

*Раствор сравнения (а).* 0,10 г лактозы Р растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 0,10 г маннита Р растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* Смешивают равные объемы растворов сравнения (а) и (b).

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

*Подвижная фаза:* вода Р — метанол Р — кислота уксусная безводная Р — этиленхлорид Р (10:15:25:50, об/об/об/об). Объемы компонентов подвижной фазы отмеривают точно, так как небольшой избыток воды приводит к помутнению.

*Наносимый объем пробы:* 1 мкл (место нанесения пробы тщательно высушивают).

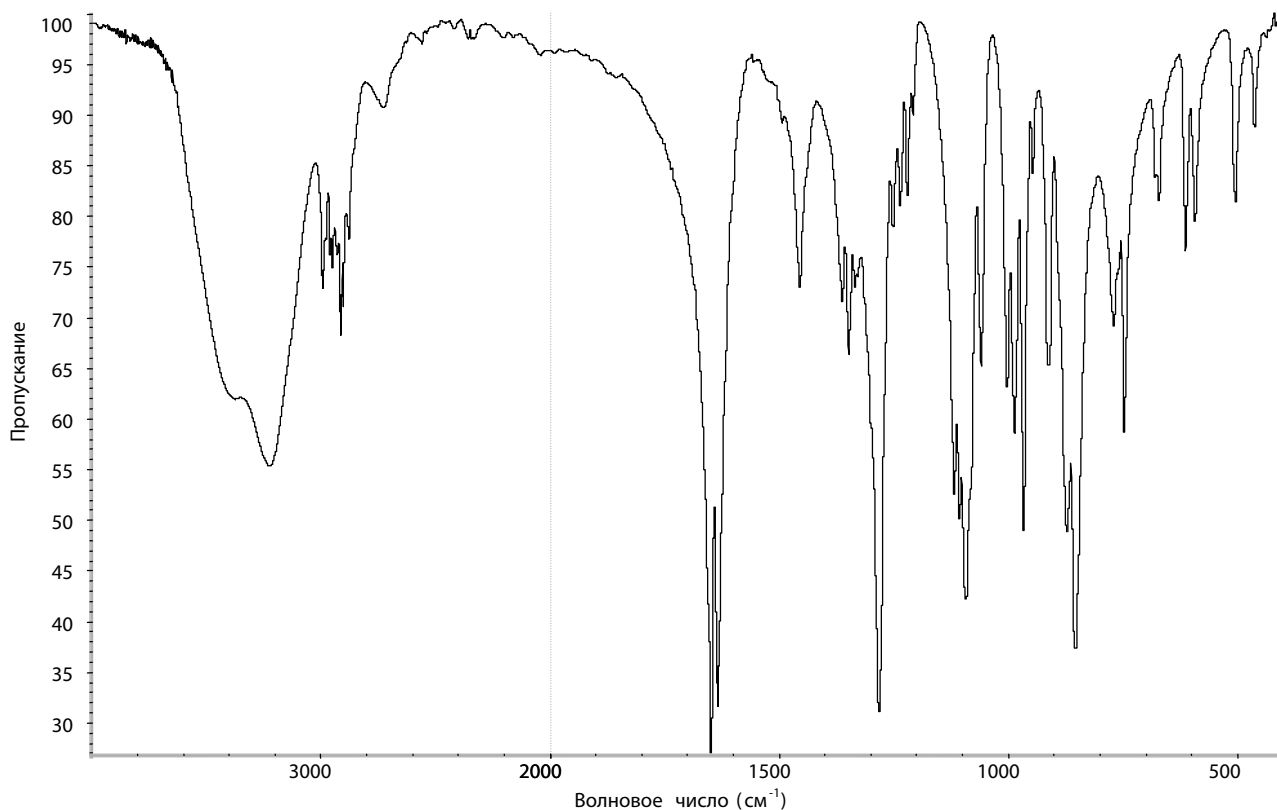


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО изосорбида мононитрата в дисках с калия бромидом Р.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта. После высушивания повторяют хроматографирование с новой порцией подвижной фазы.

**Высушивание:** в потоке теплого воздуха.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором кислоты 4-аминобензойной Р и сушат в потоке холодного воздуха до исчезновения запаха ацетона. Пластинку выдерживают при температуре 100°C в течение 15 мин, охлаждают, опрыскивают раствором 2 г/л натрия перйодата Р, сушат в потоке холодного воздуха и выдерживают при температуре 100°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, окраске и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а), если разбавителем является лактоза, или пятну на хроматограмме раствора сравнения (б), если разбавителем является маннит.

**Д.** Навеску испытуемого образца, соответствующую 25 мг изосорбида мононитрата, встряхивают с 10 мл ацетона Р в течение 5 мин, фильтруют и упаривают досуха при температуре не выше 40°C. Полученный остаток сушат над фосфора (V) оксидом Р при дав-

лении, не превышающем 0,7 кПа, в течение 16 ч. Температура плавления (2.2.14) остатка: от 89°C до 91°C.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Неорганические нитраты.** Не более 0,5 % в пересчете на калия нитрат. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** Навеску испытуемого образца, соответствующую 0,10 г изосорбида мононитрата, встряхивают с 5 мл 96 % спирта Р и фильтруют.

**Раствор сравнения.** 10 мг калия нитрата Р растворяют в 1 мл воды Р и доводят 96 % спиртом Р до объема 100 мл.

**Пластинка:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля Н Р.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная Р — ацетон Р — толуол Р (15:30:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** в потоке воздуха до полного исчезновения запаха кислоты уксусной.

**Проявление:** пластинку обильно опрыскивают свежеприготовленным раствором калия йодида с крахмалом Р, выдерживают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее

нитрат-иону, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Изосорбида динитрат и изосорбид-2-нитрат.** Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в разделе «Количественное определение», но при длине волны детектора 210—215 нм.

**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора (а), раствора сравнения (д), (b) и (с).

**Времена удерживания:** изосорбида динитрат — около 5 мин, изосорбид-2-нитрат — около 8 мин и изосорбид-5-нитрат — около 11 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (д):

– **разрешение:** не менее 4,0 между пиками изосорбид-2-нитрата и изосорбид-5-нитрата.

**Предельное содержание примесей:**

– **изосорбид-2-нитрат** (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего изосорбид-2-нитрату, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **изосорбида динитрат** (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего изосорбида динитрату, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Изосорбида моонитрат разведенный в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор (а).** К навеске испытуемого образца, соответствующей 25,0 мг изосорбида моонитрата прибавляют 20 мл подвижной фазы, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин и доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл. Полученный раствор фильтруют через подходящий мембранный фильтр.

**Испытуемый раствор (b).** 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** К навеске ФСО изосорбида моонитрата, соответствующей 25,0 мг изосорбида моонитрата прибавляют 20 мл подвижной фазы, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин и доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл. Полученный раствор фильтруют через подходящий мембранный фильтр.

**Раствор сравнения (b).** 10,0 мг ФСО изосорбид-2-нитрата растворяют в подвиж-

ной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 0,1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** К навеске ФСО изосорбида динитрата, соответствующей 10,0 мг изосорбида моонитрата, прибавляют 15 мл подвижной фазы, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин и доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл. Полученный раствор фильтруют через подходящий мембранный фильтр. 0,1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (д).** 5 мг ФСО изосорбида моонитрата и 5 мг ФСО изосорбид-2-нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10 мл.

**Условия хроматографирования:**

– **колонка** длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем аминопропилметилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 10 мкм;

– **подвижная фаза:** этанол Р — *триметилпентан Р* (15:85, об/об);

– **скорость подвижной фазы:** 1 мл/мин;

– **спектрофотометрический детектор**, длина волны 230 нм;

– **объем вводимой пробы:** по 20 мкл раствора сравнения (а) и испытуемого раствора (b).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– **относительное стандартное отклонение:** не более 2,0 % для площадей пиков при шести повторных вводах пробы.

Содержание изосорбида моонитрата рассчитывают в процентах от заявленного содержания.

## ХРАНИЕНИЕ

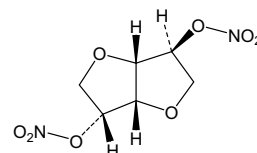
В защищенном от света месте.

## МАРКИРОВКА

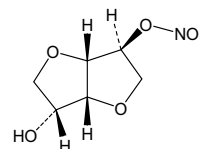
Указывают содержание изосорбида моонитрата в процентах.

## ПРИМЕСИ

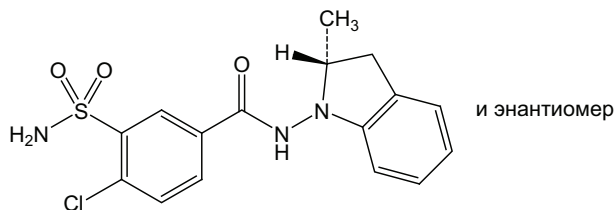
А. Неорганические нитраты.



В. Изосорбида динитрат.



С. Изосорбид-2-нитрат.

**ИНДАПАМИД***Indapamidum***INDAPAMIDE****C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S****М.м. 365,8****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Индапамид содержит не менее 98,0% и не более 102,0% 4-хлор-N-[(2RS)-2-метил-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-3-сульфамойл-бензамида в пересчете на безводное вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в 96% спирте.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

*Первая идентификация: В.*

*Вторая идентификация: А, С.*

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96% спиртом Р до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 220 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 242 нм.

*Плечи:* при 279 нм и при 287 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 590 до 630.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО индапамида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 20 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 20 мг ФСО индапамида растворяют в 96% спирте Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг ФСО индометацина растворяют в 5 мл раствора сравнения (а) и доводят 96% спиртом Р до объема 10 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная Р — ацетон Р — толуол Р (1:20:79, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Угол оптического вращения (2.2.7).** От -0,02° до +0,02°. 0,250 г испытуемого образца растворяют в этаноле Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29) как указано в разделе «Количественное определение».

Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) составляла не менее 15% шкалы регистрирующего устройства.

*Объем вводимой пробы:* по 10 мкл каждого раствора.

*Время хроматографирования:* 2,5-кратное время удерживания основного пика.

*Пригодность хроматографической системы:*

— *разрешение:* не менее 4,0 между пиками индапамида и метилнитрозоиндолина на хроматограмме раствора сравнения (д);

— *отношение сигнал/шум:* не менее 6 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

*Предельное содержание примесей:*

— *примесь В* (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

— *любая другая примесь* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

— *сумма примесей* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05%).

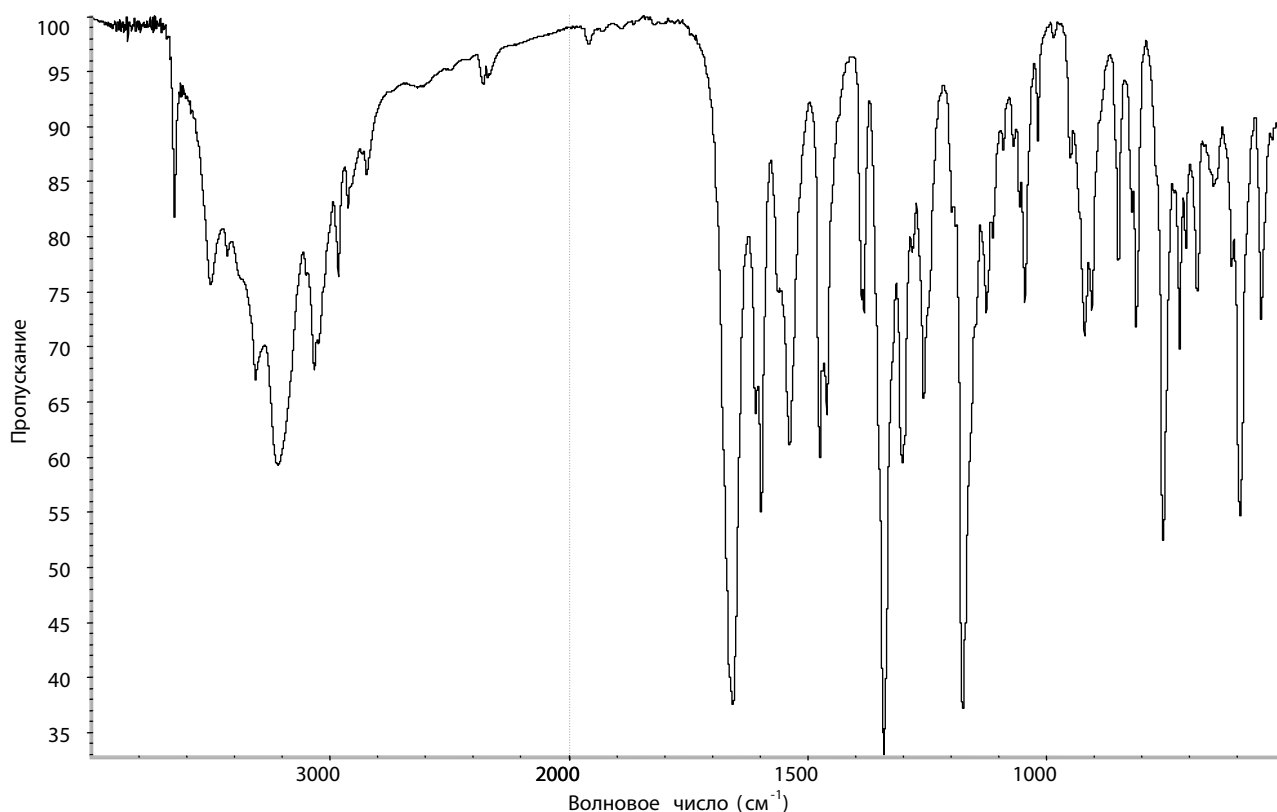


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО индапамида в дисках с калия бромидом *P*.

**Метилнитрозоиндолин.** Не более 0,0005 % (5 ppm). Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят с защитой от света.

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 10,0 мл. Перемешивают в течение 15 мин, выдерживают при температуре 4°C в течение 1 ч и фильтруют.

**Раствор сравнения.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 1,0 мл раствора 0,125 мг/л ФСО метилнитрозоиндолина в ацетонитриле *P* и доводят водой *P* до объема 10,0 мл. Перемешивают в течение 15 мин, выдерживают при температуре 4°C в течение 1 ч и фильтруют.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- температура: 30°C;

- подвижная фаза: смесь из 7 объемов ацетонитрила *P*, 20 объемов тетрагидрофурана *P* и 72 объемов раствора 1,5 г/л триэтиламина *P*, доведенного кислотой фосфорной *P* до pH 2,8;

- скорость подвижной фазы: 1,4 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 305 нм;

- объем вводимой пробы: 0,1 мл.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

- коэффициент разделения пиков: не менее #6,67 ( $H_p$  — высота пика метилнитрозоиндолина относительно базовой линии;  $H_v$  — рас-

стояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик метилнитрозоиндолина и основной пик);

- отношение сигнал/шум: не менее 3 для пика метилнитрозоиндолина, выходящего перед основным пиком.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика метилнитрозоиндолина не должна превышать разницу между площадями пиков метилнитрозоиндолина на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *C*). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца выдерживают испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не более 3,0 %. Определение проводят из 0,10 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Индапамид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят с защитой от попадания света. Растворы хранят при 4°C или используют свежеприготовленные растворы.

**Испытуемый раствор.** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 7 мл смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и метанола *P* и доводят раствором 0,2 г/л натрия эдетата *P* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 3,0 мг ФСО индапамида примеси *B* растворяют в 3,5 мл смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и метанола *P* и доводят раствором 0,2 г/л натрия эдетата *P* до объема 10,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 35 мл смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и метанола *P* и доводят раствором 0,2 г/л натрия эдетата *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью ацетонитрил *P* — метанол *P* — раствор 0,2 г/л натрия эдетата *P* (17,5:17,5:65, об/об/об) до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью ацетонитрил *P* — метанол *P* — раствор 0,2 г/л натрия эдетата *P* (17,5:17,5:65, об/об/об) до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 20,0 мг ФСО индапамида растворяют в 7 мл смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и метанола *P* и доводят раствором 0,2 г/л натрия эдетата *P* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (д).** 25,0 мг ФСО индапамида и 45,0 мг ФСО метилнитрозоиндолина растворяют 17,5 мл смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и метанола *P* и доводят раствором 0,2 г/л натрия эдетата *P* до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,20 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— температура: 40°C;

— подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* — ацетонитрил *P* — метанол *P* — раствор 0,2 г/л натрия эдетата *P* (0,1:17,5:17,5:65, об/об/об/об);

— скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

— объем вводимой пробы: 10 мкл раствора сравнения (с) и испытуемого раствора.

**Время удерживания:** основной пик на хроматограмме раствора сравнения (с) — около 11 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

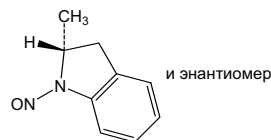
— относительное стандартное отклонение: не более 1,0% для площади пика индапамида. При необходимости изменяют параметры интегрирования.

Содержание  $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$  рассчитывают в процентах (м/м) в пересчете на безводное вещество.

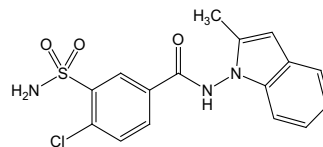
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ



**A.** (2*RS*)-2-Метил-1-нитрозо-2,3-дигидро-1*H*-индол.

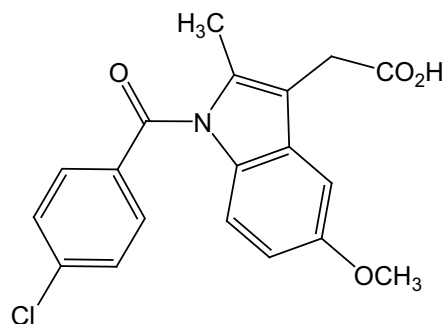


**B.** 4-Хлор-*N*-(2-метил-1*H*-индол-1-ил)-3-сульфамойлбензамид.

## ИНДОМЕТАЦИН

*Indometacinum*

**INDOMETACIN**



$C_{19}H_{16}ClNO_4$

**М.м. 357,8**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Индометацин содержит не менее 98,5% и не более 100,5% [1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-ил]уксусной кислоты в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Кристаллический порошок от белого до желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**Первая идентификация:** А, С.

**Вторая идентификация:** А, В, D, E.

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 158°C до 162°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 25 мг испытуемого образца растворяют в смеси 1 *M* раствор кислоты хлористоводородной — метанол *P* (1:9, об/об) и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят смесью 1 *M* раствор кислоты хлори-

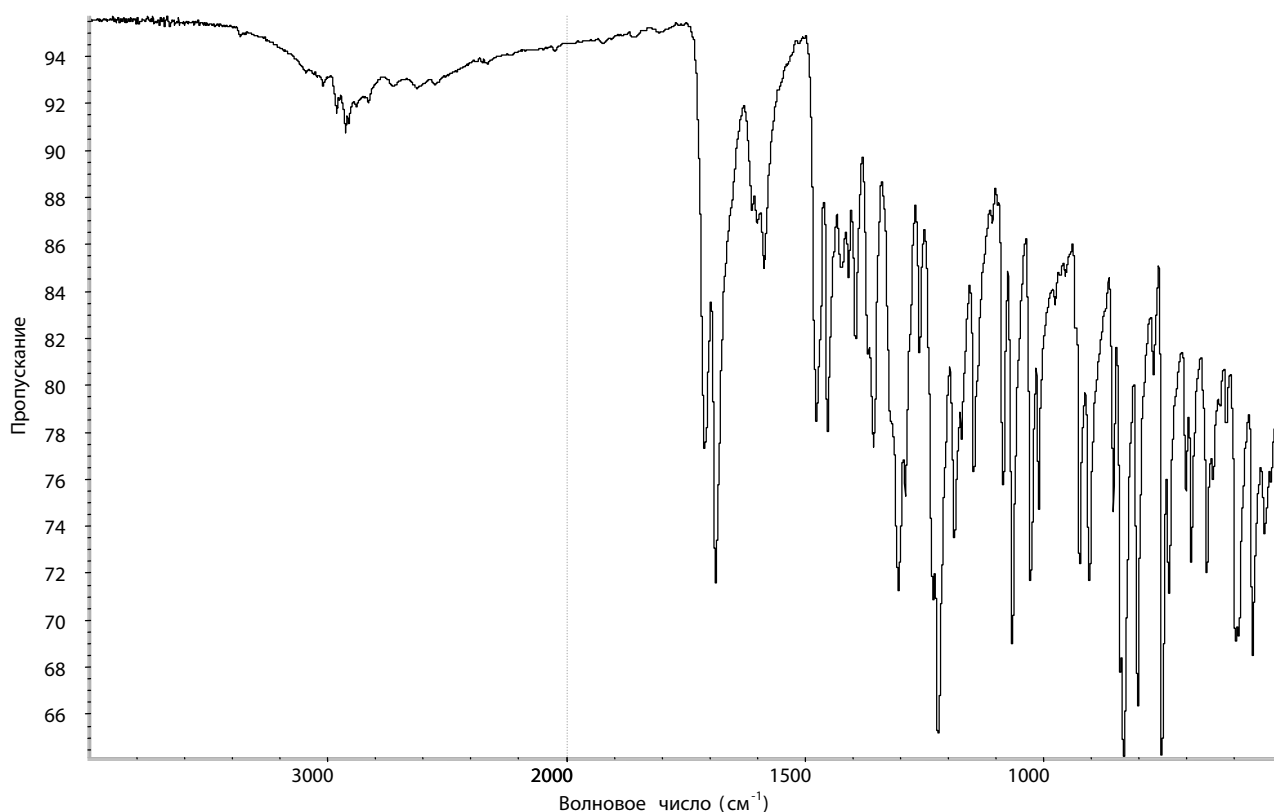


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО индометацина.

стоводородной — метанол *P* (1:9, об/об) до объема 100,0 мл. Спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 300 нм до 350 нм имеет максимум при 318 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме: от 170 до 190.

**С.** Инфракрасный спектр пропускания (2.2.24) испытуемого образца соответствует спектру ФСО индометацина # или спектру, представленному на рисунке 1. Исследуют вещества в твердом состоянии без перекристаллизации.

**Д.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96 % спирта *P*, при необходимости слегка подогревают. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл свежеприготовленной смеси из 1 объема раствора 250 г/л гидроксилamina гидрохлорида *P* и 3 объемов раствора натрия гидроксида разведенного *P*. Прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, 1 мл раствора железа хлорида *P2* и перемешивают. Появляется фиолетово-розовое окрашивание.

**Е.** К 0,5 мл спиртового раствора, приготовленного в идентификации *D*, прибавляют 0,5 мл раствора диметиламинобензальдегида *P2*. Образуется осадок, который растворяется при встряхивании. Нагревают на водяной бане. Появляется голубовато-зеленое окрашивание. Продолжают нагревать в течение 5 мин и охлаждают в ледяной воде в течение 2 мин. Образуется осадок и окраска изменяется на светло-серо-зеленую. Прибавляют 3 мл 96 % спирта *P*. Раствор становится прозрачным и появляется фиолетово-красное окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,2 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Раствор сравнения.** 1 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 200 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $\text{HF}_{254}$  *P*. Готовят смесь с раствором 46,8 г/л натрия дигидрофосфата *P*.

**Подвижная фаза:** петролейный эфир *P* — эфир *P* (30:70, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0,5 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *C*). Не более 0,002 % (20 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 4 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100 °C до 105 °C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Индометацин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 8 проводят методом мембранной фильтрации, на питательные среды № 2 и № 11 — из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 75 мл *аcetона Р*, через который предварительно пропускают *азот Р*, свободный от углерода диоксида, в течение 15 мин. Поддерживают постоянный поток азота через полученный раствор. Прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р* и титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида*.

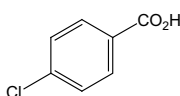
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 35,78 мг  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

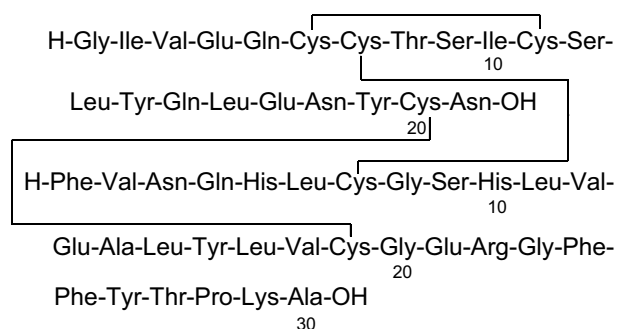


А. 4-Хлорбензойная кислота.

## ИНСУЛИН СВИНОЙ

*Insulinum porcinum*

**INSULIN, PORCINE**



$C_{256}H_{381}N_{65}O_{76}S_6$

**М.м. 5778**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

Инсулин свиной — натуральный антидиабетический продукт, полученный из свиной поджелудочной железы и подвергнутый очистке. Суммарное содержание инсулина свиного ( $C_{256}H_{381}N_{65}O_{76}S_6$ ) и А21-дезамидоинсулина свиного составляет не менее 95,0% и не более 105,0% в пересчете на сухое вещество.

В целях маркировки лекарственных средств, содержащих инсулин, принято, что 0,0345 мг инсулина свиного эквивалентны 1 МЕ инсулина.

#### ПРОИЗВОДСТВО

Животные, используемые для получения инсулина свиного, должны выдерживать требования, предъявляемые к здоровью животных, используемых человеком в пищу.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде и в этаноле. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и, с разрушением структуры, в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Просматривают хроматограммы, полученные в разделе «Количественное определение». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (b).

**В.** Пептидное картирование (2.2.55).

#### СЕЛЕКТИВНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ СВЯЗЕЙ

**Испытуемый раствор.** Готовят раствор 2,0 мг/мл испытуемого образца в 0,01 М *растворе кислоты хлористоводородной*. 500 мкл полученного раствора помещают в чистую пробирку, прибавляют 2,0 мл *буферного (HEPES) раствора pH 7,5 Р* и 400 мкл раствора 1 мг/мл *протеазы Stafilococcus aureus штамм V8 Р*. Закрывают пробирку и инкубируют при температуре 25°C в течение 6 ч. Останавливают реакцию прибавлением 2,9 мл *сульфатного буферного раствора pH 2,0 Р*.

**Раствор сравнения.** Готовят таким же образом и в то же самое время, как и испытуемый раствор, используя *ФСО инсулина свиного* вместо испытуемого образца.

#### ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ.

*Жидкостная хроматография* (2.2.29).

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм;

— температура: 40°C;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: смешивают 100 мл *ацетонитрила для хроматографии Р*, 700 мл *воды Р* и 200 мл *сульфатного буферного раствора pH 2,0 Р*, фильтруют и дегазируют;

— подвижная фаза В: смешивают 400 мл *ацетонитрила для хроматографии Р*, 400 мл *воды Р* и 200 мл *сульфатного бу-*



ферного раствора рН 2,0 Р, фильтруют и дегазируют;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—60	90 → 30	10 → 70
60—65	30 → 0	70 → 100
65—70	0	100

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 214 нм;

– уравнивание колонки: в начальных условиях — не менее 15 мин. Проводят холстой прогон, используя вышеуказанную программу градиентного элюирования;

– объем вводимой пробы: 50 мкл.

**Пригодность хроматографической системы** (на хроматограмме раствора сравнения идентифицируют пики, соответствующие фрагментам I, II и III):

– хроматограмма испытуемого раствора и раствора сравнения должны качественно соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО инсулина свиного.

– **фактор асимметрии**: не более 1,5 для пиков фрагментов II и III;

– **разрешение**: не менее 1,9 между пиками фрагментов II и III.

**Результаты**: профиль хроматограммы испытуемого раствора соответствует профилю хроматограммы раствора сравнения.

**ПРИМЕЧАНИЕ**: время удерживания фрагмента I одинаково для инсулина свиного и человеческого. Время удерживания фрагмента II и IV одинаково для всех инсулинов. Время удерживания фрагмента III одинаково для свиного и бычьего инсулинов.

## ИСПЫТАНИЯ

Примеси с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу инсулина. Эксклюзионная хроматография (2.2.30): определение проводят методом внутренней нормализации. Растворы хранят при температуре от 2°C до 10°C и используют в течение 7 дней. При использовании автоматического инжектора поддерживают его температуру от 2°C до 10°C.

**Испытуемый раствор**. 4 мг испытуемого образца растворяют в 1,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной.

**Раствор сравнения**. Используют раствор около 4 мг/мл инсулина, содержащего более 0,4 % белков с высокой молекулярной массой. Может использоваться инъекционный препарат инсулина, как раствор, так и суспензия, растворенная в достаточном количестве 6 М кислоты хлористоводородной,

содержащий обнаруживаемое количество белков с высокой молекулярной массой или раствор, приготовленный из субстанции инсулина, растворенной в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной. Инсулин, содержащий обнаруживаемое количество белков с высокой молекулярной массой, может быть приготовлен, если выдержать порошок инсулина при комнатной температуре в течение 10 дней.

**Условия хроматографирования**:

– колонка длиной 0,3 м и внутренним диаметром не менее 7,5 мм, заполненная силикагелем гидрофильным для хроматографии Р (размер частиц от 5 мкм до 10 мкм), пригодным для разделения мономера инсулина от димера и полимеров.

– подвижная фаза: смешивают 15 объемов кислоты уксусной ледяной Р, 20 объемов ацетонитрила Р, 65 объемов раствора 1 г/л аргинина Р; фильтруют и дегазируют;

– скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 276 нм;

– уравнивание: перед использованием новой колонки для хроматографического анализа уравнивают ее путем повторных введений раствора инсулина, содержащего белки высокой молекулярной массы (например, не менее трех повторных введений раствора сравнения). Колонку считают уравновешенной, если после двух последовательных введений получают воспроизводимые результаты.

– объем вводимой пробы: 100 мкл;

– время хроматографирования: около 35 мин;

**Времена удерживания**: полимерные инсулиновые комплексы — от 13 мин до 17 мин; ковалентный димер инсулина — около 17,5 мин; мономер инсулина — около 20 мин; соли — около 22 мин.

**Пригодность хроматографической системы**: раствор сравнения:

– коэффициент разделения пиков: не менее 2,0 ( $H_p$  — высота пика димера относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики димера и мономера).

**Предельное содержание примесей**: на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков со временем удерживания меньшим, чем время удерживания основного пика — не более 1,0 % от суммы площадей всех пиков.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики со временем удерживания большим, чем время удерживания пика инсулина.

**Родственные белки**. Жидкостная хроматография (2.2.29.), как указано в разделе «Количественное определение», со следующей программой градиентного элюирования:

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—30	42	58
30—44	42 → 11	58 → 89
44—50	11	89

*Растворы хранят при температуре от 2°С до 10°С и используют в течение 24 ч.*

*Пригодность хроматографической системы* указана в разделе «Количественное определение». При необходимости изменяют относительные пропорции подвижных фаз А и В для обеспечения полного элюирования А21-дезамидоинсулина свиного перед началом градиента. Профиль градиента также может регулироваться для обеспечения полного элюирования всех родственных инсулину примесей.

*Объем вводимой пробы:* по 20 мкл раствора сравнения (b) и испытуемого раствора. При необходимости изменяют объем вводимой пробы от 10 мкл до 20 мкл в соответствии с результатами определения линейности для проверки пригодности хроматографической системы, как указано в разделе «Количественное определение».

*Время хроматографирования:* около 50 мин.

*Относительное удерживание* (по отношению к основному пику): А21-дезамидоинсулин свиной (небольшой пик, элюирующийся после основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b)) — около 1,3.

*Предельное содержание примесей:*

– А21-дезамидоинсулин свиной (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика А21-дезамидоинсулина свиного не должна превышать 2,0% от суммы площадей всех пиков;

– сумма примесей (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика А21-дезамидоинсулина свиного, не должна превышать 2,0% от суммы площадей всех пиков.

**Проинсулин-подобные иммунореактивные примеси (PLI).** Не более 10 ррт в пересчете на сухое вещество. Определение проводят подходящим по чувствительности иммунохимическим методом (2.7.1), например, радиоиммунологическим анализом, с использованием Международного Стандартного Реактива проинсулина свиного для калибровки метода.

**Цинк.** Не более 1,0% в пересчете на сухое вещество. Атомно-абсорбционная спектроскопия (2.2.23, метод 1).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. При необходимости разводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до получения подходя-

щей концентрации (например, от 0,4 мкг/мл до 1,6 мкг/мл Zn).

*Растворы сравнения.* Используют свежеприготовленные растворы, содержащие 0,40 мкг/мл, 0,80 мкг/мл, 1,00 мкг/мл, 1,20 мкг/мл и 1,60 мкг/мл Zn. Растворы готовят путем разведения эталонного раствора цинкового (5 мг/мл Zn) Р 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной.

*Источник излучения:* лампа с полым катодом для определения цинка.

*Длина волны:* 213,9 нм.

*Генератор атомного пара:* воздушно-ацетиленовое пламя подходящего состава (например, воздух — 11 л/мин, ацетилен — 2 л/мин).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 10,0%. 0,200 г испытуемого образца сушат при температуре 105°С в течение 24 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 2,5% в пересчете на сухое вещество. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 10 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Инсулин свиной в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Жидкостная хроматография* (2.2.29). Растворы хранят при температуре от 2°С до 10°С и используют в течение 48 ч. При использовании автоматического инжектора поддерживают его температуру от 2°С до 10°С.

*Испытуемый раствор.* 40,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (a).* Содержимое контейнера ФСО инсулина человеческого растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной до получения концентрации 4,0 мг/мл.

*Раствор сравнения (b).* Содержимое контейнера ФСО инсулина свиного растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной до получения концентрации 4,0 мг/мл.

*Раствор сравнения (c).* 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (d).* К 1,0 мл раствора сравнения (a) прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (b).

*Условия хроматографирования:*

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем окта-

децилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза: подвижная фаза А — подвижная фаза В (42:58, об/об), при необходимости состав корректируют.

Следующие растворы готовят и хранят при температуре не ниже 20°C:

– подвижная фаза А: 28,4 г натрия сульфата безводного *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем; прибавляют 2,7 мл фосфорной кислоты *P*; при необходимости доводят до рН 2,3 этаноламином *P*; фильтруют и дегазируют;

– подвижная фаза В: 550 мл подвижной фазы А смешивают с 450 мл ацетонитрила *P*. Полученный раствор подогревают до температуры не ниже 20°C для предотвращения выпадения осадка (смешивание подвижной фазы А с ацетонитрилом — эндотермический процесс), фильтруют и дегазируют; скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 214 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл растворов сравнения (b), (c), (d) и испытуемого раствора.

Пригодность хроматографической системы:

– разрешение (на хроматограмме раствора сравнения (d) должен быть пик со временем удерживания, соответствующим времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b). На хроматограмме раствора сравнения (d) идентифицируют пики, соответствующие свиному и человеческому инсулину): не менее 1,2 между пиками человеческого и свиного инсулина на хроматограмме раствора сравнения (d). При необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

– линейность: площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) в  $10 \pm 0,5$  раз. При необходимости изменяют объем вводимой пробы (10—20 мкл) в зависимости от уровня линейности детектора.

Суммарное содержание инсулина свиного ( $C_{256}H_{381}N_{65}O_{76}S_6$ ) и A21-дезамидоинсулина свиного рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения (b) и известного суммарного содержания инсулина свиного и A21-дезамидоинсулина свиного в ФСО инсулина свиного.

## ХРАНЕНИЕ

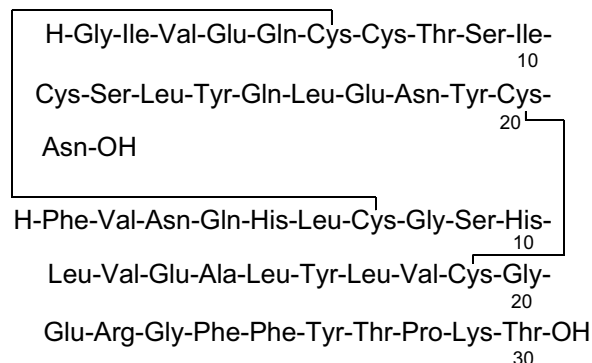
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света при температуре -20°C до момента реализации производителем. После оттаивания инсулин может храниться при температуре  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$  и использоваться для приготовления ле-

карственных средств в течение короткого промежутка времени. Для предотвращения абсорбции влаги из воздуха в процессе взвешивания инсулин должен быть комнатной температуры.

## ИНСУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ

*Insulinum humanum*

**INSULIN, HUMAN**



$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

**М.м. 5808**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

Инсулин человеческий представляет собой двухцепочечный пептид, имеющий структуру антидиабетического гормона, продуцируемого поджелудочной железой человека. Суммарное содержание инсулина человеческого ( $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ ) и A21-дезамидоинсулина человеческого составляет не менее 95,0% и не более 105,0% в пересчете на сухое вещество.

В целях маркировки лекарственных средств, содержащих инсулин, принято, что 0,0347 мг инсулина человеческого эквивалентны 1 МЕ инсулина.

## ПРОИЗВОДСТВО

Инсулин человеческий производят либо с помощью ферментативной модификации и подходящей очистки инсулина, полученного из поджелудочной железы свиней, либо методом, основанном на технологии рекомбинантной ДНК (рДНК).

При производстве инсулина человеческого используют методы, позволяющие уменьшить степень микробиологической контаминации.

Для инсулина человеческого, полученного путем ферментативной модификации и подходящей очистки инсулина из поджелудочной железы свиней, производственный процесс валидируется, чтобы подтвердить удаление любой возможной протеолитической активности. Уполномоченный орган может предъявлять дополнительные требования.

Для инсулина человеческого, полученного методом, основанном на технологии рекомбинантной ДНК, желательно проводить следующие испытания, выполняемые для каждой

серии конечной продукции «*in bulk*», если иное не утверждено уполномоченным органом.

**Белки клетки-хозяина.** Предельное содержание устанавливает уполномоченный орган.

**Одноцепочный прекурсор.** Предельное содержание устанавливает уполномоченный орган. Используют метод с подходящей чувствительностью.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде и в 96% спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и, с разрушением структуры, в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Просматривают хроматограммы, полученные в разделе «Количественное определение». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

**В.** Пептидное картирование (2.2.55).

#### СЕЛЕКТИВНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ СВЯЗЕЙ.

**Испытуемый раствор.** Готовят раствор 2,0 мл/мл испытуемого образца в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной. 500 мкл полученного раствора помещают в чистую пробирку, прибавляют 2,0 мл буферного (HEPES) раствора pH 7,5 Р и 400 мкл раствора 1 мг/мл протеазы *Stafilococcus aureus* штамм V8 Р. Закрывают пробирку и инкубируют при температуре 25°C в течение 6 ч. Останавливают реакцию прибавлением 2,9 мл сульфатного буферного раствора pH 2,0 Р.

**Раствор сравнения.** Готовят таким же образом и в то же самое время, как и испытуемый раствор, используя ФСО инсулина человеческого вместо испытуемого образца.

#### ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р (размер частиц 3 мкм) с размером пор 8 нм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смешивают 100 мл ацетонитрила для хроматографии Р, 700 мл воды Р и 200 мл сульфатного буферного раствора pH 2,0 Р, фильтруют и дегазируют;

– подвижная фаза В: смешивают 400 мл ацетонитрила для хроматографии Р, 400 мл воды Р и 200 мл сульфатного буферного раствора pH 2,0 Р, фильтруют и дегазируют;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—60	90 → 30	10 → 70
60—65	30 → 0	70 → 100
65—70	0	100

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 214 нм;

– уравнивание колонки: в начальных условиях — не менее 15 мин. Проводят холостой прогон, используя вышеуказанную программу градиентного элюирования;

– объем вводимой пробы: 50 мкл.

**Пригодность хроматографической системы** (на хроматограмме раствора сравнения идентифицируют пики, соответствующие фрагментам I, II и III):

– хроматограмма испытуемого раствора и раствора сравнения должны качественно соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО инсулина человеческого.

– фактор асимметрии: не более 1,5 для пиков фрагментов II и III;

– разрешение: не менее 3,4 между пиками фрагментов II и III.

**Результаты:** профиль хроматограммы испытуемого раствора, соответствует профилю хроматограммы раствора сравнения.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** время удерживания фрагмента I одинаково для инсулина свиного и человеческого. Время удерживания фрагмента II и IV одинаково для всех инсулинов. Время удерживания фрагмента III одинаково для свиного и бычьего инсулинов.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Примеси с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу инсулина.** Эксклюзионная хроматография (2.2.30): определение проводят методом внутренней нормализации. Растворы хранят при температуре от 2°C до 8°C и используют в течение 7 дней. При использовании автоматического инжектора поддерживают его температуру от 2°C до 8°C.

**Испытуемый раствор.** 4 мг испытуемого образца растворяют в 1,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной.

**Раствор сравнения.** Используют раствор около 4 мг/мл инсулина, содержащего более 0,4 % белков с высокой молекулярной массой. Может использоваться инъекционный препарат инсулина, как раствор, так и суспензия, растворенная в достаточном количестве 6 М кислоты хлористоводородной, содержащий обнаруживаемое количество белков с высокой молекулярной массой

или раствор, приготовленный из субстанции инсулина, растворенной в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной. Инсулин, содержащий обнаруживаемое количество белков с высокой молекулярной массой, может быть приготовлен, если выдержать порошок инсулина при комнатной температуре в течение 10 дней.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,3 м и внутренним диаметром не менее 7,5 мм, заполненная силикагелем гидрофильным для хроматографии Р (размер частиц от 5 мкм до 10 мкм, размер пор от 12 нм до 12,5 нм), пригодным для разделения мономера инсулина от димера и полимеров.

– подвижная фаза: смешивают 15 объемов кислоты уксусной ледяной Р, 20 объемов ацетонитрила Р, 65 объемов раствора 1 г/л аргинина Р; фильтруют и дегазируют;

– скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 276 нм;

– уравнивание: перед использованием новой колонки для хроматографического анализа уравнивают ее путем повторных введений раствора инсулина, содержащего белки высокой молекулярной массы (например, не менее трех повторных введений раствора сравнения). Колонку считают уравнированной, если после двух последовательных введений получают воспроизводимые результаты.

– объем вводимой пробы: 100 мкл;

– время хроматографирования: около 35 мин;

Времена удерживания: полимерные инсулиновые комплексы — от 13 мин до 17 мин; ковалентный димер инсулина — около 17,5 мин; мономер инсулина — около 20 мин; соли — около 22 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– коэффициент разделения пиков: не менее 2,0 ( $H_p$  — высота пика димера относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики димера и мономера).

Предельное содержание примесей: на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков со временем удерживания, меньшим, чем время удерживания основного пика — не более 1,0% от суммы площадей всех пиков.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики со временем удерживания большим, чем время удерживания пика инсулина.

**Родственные белки.** Жидкостная хроматография (2.2.29.), как указано в разделе «Количественное определение», со следующей программой градиентного элюирования:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—30	42	58
30—44	42 → 11	58 → 89
44—50	11	89

Растворы хранят при температуре от 2°C до 8°C и используют в течение 24 ч.

Пригодность хроматографической системы указана в разделе «Количественное определение». При необходимости изменяют относительные пропорции подвижных фаз А и В для обеспечения полного элюирования А21-дезамидоинсулина человеческого перед началом градиента. Профиль градиента также может регулироваться для обеспечения полного элюирования всех родственных инсулину примесей.

Объем вводимой пробы: по 20 мкл растворов сравнения (а), (b), (с) и испытуемого раствора. При необходимости изменяют объем вводимой пробы от 10 мкл до 20 мкл в соответствии с результатами определения линейности для проверки пригодности хроматографической системы, как указано в разделе «Количественное определение».

Время хроматографирования: около 50 мин.

Относительное удерживание (по отношению к основному пику): А21-дезамидоинсулин свиной (небольшой пик, элюирующийся после основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а)) — около 1,3.

Предельное содержание примесей:

– А21-дезамидоинсулин человеческий (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика А21-дезамидоинсулина человеческого не должна превышать 2,0% от суммы площадей всех пиков;

– сумма примесей (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика А21-дезамидоинсулина человеческого, не должна превышать 2,0% от суммы площадей всех пиков;

только для полусинтетического инсулина человеческого:

– инсулин свиной (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего основному пику на хроматограмме раствора сравнения (b), не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

Следующее испытание проводят только для инсулина человеческого, полученного путем ферментативной модификации инсулина свиного.

**Проинсулин-подобные иммунореактивные примеси (PLI).** Не более 10 ppm в пересчете на сухое вещество. Определение проводят подходящим по чувствительности иммунохими-

ческим методом (2.7.1), например, радиоиммунологическим анализом, с использованием Международного Стандартного Реактива проинсулина свиного для калибровки метода.

**Цинк.** Не более 1,0% в пересчете на сухое вещество. Атомно-абсорбционная спектроскопия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. При необходимости разводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до получения подходящей концентрации (например, от 0,4 мкг/мл до 1,6 мкг/мл Zn).

**Растворы сравнения.** Используют свежеприготовленные растворы, содержащие 0,40 мкг/мл, 0,80 мкг/мл, 1,00 мкг/мл, 1,20 мкг/мл и 1,60 мкг/мл Zn. Растворы готовят путем разведения эталонного раствора цинкового (5 мг/мл Zn) Р 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения цинка.

**Длина волны:** 213,9 нм.

**Генератор атомного пара:** воздушно-ацетиленовое пламя подходящего состава (например, воздух — 11 л/мин, ацетилен — 2 л/мин).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 10,0%. 0,200 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 24 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 2,5% в пересчете на сухое вещество. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 10 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Инсулин человеческий в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Жидкостная хроматография** (2.2.29). Растворы хранят при температуре от 2°C до 8°C и используют в течение 48 ч. При использовании автоматического инжектора поддерживают его температуру от 2°C до 8°C.

**Испытуемый раствор.** 40,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** Содержимое контейнера ФСО инсулина человеческого растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной до получения концентрации 4,0 мг/мл.

**Раствор сравнения (b).** Содержимое контейнера ФСО инсулина свиного растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной до получения концентрации 4,0 мг/мл.

**Раствор сравнения (c).** 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 50,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а).

**Раствор сравнения (d).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (e).** К 1,0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (b).

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза: подвижная фаза А — подвижная фаза В (42:58, об/об), при необходимости состав корректируют.

**Следующие растворы готовят и хранят при температуре не ниже 20°C:**

– подвижная фаза А: 28,4 г натрия сульфата безводного Р растворяют в воде Р и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем; прибавляют 2,7 мл фосфорной кислоты Р; при необходимости доводят до рН 2,3 этаноламином Р; фильтруют и дегазируют;

– подвижная фаза В: 550 мл подвижной фазы А смешивают с 450 мл ацетонитрила Р. Полученный раствор подогревают до температуры не ниже 20°C для предотвращения выпадения осадка (смешивание подвижной фазы А с ацетонитрилом — эндотермический процесс), фильтруют и дегазируют;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 214 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл растворов сравнения (а), (b), (d), (e) и испытуемого раствора;

**Пригодность хроматографической системы:**

– разрешение (на хроматограмме раствора сравнения (e) должен быть пик со временем удерживания, соответствующим времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b). На хроматограмме раствора сравнения (e) идентифицируют пики, соответствующие свиному и человеческому инсулину): не менее 1,2 между пиками человеческого и свиного инсулина на хроматограмме раствора сравнения (e). При необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

– линейность: площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) в 10±0,5 раз.

При необходимости изменяют объем вводимой пробы (10—20 мкл) в зависимости от уровня линейности детектора.

Суммарное содержание инсулина человеческого ( $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ ) и А21-дезамидоинсулина человеческого рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения (а) и известного суммарного содержания инсулина человеческого и А21-дезамидоинсулина человеческого в *ФСО инсулина человеческого*.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света при температуре не выше  $-18^{\circ}\text{C}$  до момента реализации производителем. После оттаивания инсулин может храниться при температуре  $(5\pm 3)^{\circ}\text{C}$  и использоваться для приготовления лекарственных средств в течение короткого промежутка времени. Для предотвращения абсорбции влаги из воздуха, в процессе взвешивания инсулин должен быть комнатной температуры.

#### МАРКИРОВКА

Указывают метод получения инсулина человеческого: метод ферментативной модификации инсулина свиного или метод, основанный на технологии рекомбинантной ДНК.

### ИХТИОЛ

*Ichthammolum (# Ichthyolum)*

#### ИЧТНАММОЛ

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ихтиол получают дистилляцией из некоторых видов битумных сланцев с последующим сульфированием дистиллята и нейтрализацией полученного продукта раствором аммиака.

Содержит:

- *сухое вещество*: от 50,0 % (м/м) до 56,0 % (м/м);
- *общее количество аммиака* ( $\text{NH}_3$ , М.м. 17,03): от 4,5 % (м/м) до 7,0 % (м/м) в пересчете на сухое вещество;
- *органически связанная сера*: не менее 10,5 % (м/м) в пересчете на сухое вещество;
- *сера в форме сульфата*: не более 20,0 % (м/м) от общей серы.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Густая черновато-коричневая жидкость.

Смешивается с водой и с глицерином, малорастворим в 96 % спирте, в жирных маслах и в вазелиновом масле. Образует однородные смеси с ланолином и вазелином.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1,5 г испытуемого образца растворяют в 15 мл *воды Р* (раствор А). К 2 мл раствора А

прибавляют 2 мл *кислоты хлористоводородной Р*. Образуется смолистый осадок. Сливают надосадочный слой жидкости. Осадок частично растворяется в *эфире Р*.

**В.** 2 мл раствора А, полученного в идентификации А, дают реакцию на аммония соли и соли летучих оснований (2.3.1).

**С.** Смесь раствора А и *раствора натрия гидроксида разведенного Р*, полученную в идентификации В, выпаривают досуха и прокаливают. К полученному остатку прибавляют 5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*. Выделяется газ, окрашивающий или свинцово-ацетатную бумагу *Р* в коричневый или черный цвет. Полученный раствор фильтруют. Фильтрат дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность или щелочность.** К 10,0 мл прозрачного фильтрата, полученного как указано в разделе «Количественное определение. Общее количество аммиака», прибавляют 0,05 мл *раствора метилового красного Р*. При прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М *раствора кислоты хлористоводородной* или 0,02 М *раствора натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться.

**Относительная плотность** (2.2.5). От 1,040 до 1,085. Определяют относительную плотность смеси из равных объемов испытуемого образца и *воды Р*.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,3%. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ихтиол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду №1 проводят из разведения 1:20 с добавлением раствора 40 г/л *полисорбата 80 Р*; на питательную среду № 8: для выявления *Staphylococcus aureus* — из разведения 1:50 с добавлением раствора 40 г/л *полисорбата 80 Р*; для выявления *Pseudomonas aeruginosa* — из разведения 1:100 с добавлением раствора 40 г/л *полисорбата 80 Р*; на питательные среды № 2 и № 3 — из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Сухое вещество.** 1,000 г испытуемого образца помещают в предварительно взвешенную колбу, содержащую небольшую стеклянную палочку и 2 г *песка Р*, предварительно высушенного до постоянной массы. Нагревают на водяной бане в течение 2 ч при частом перемешивании и высушивают при температуре от  $100^{\circ}\text{C}$  до  $105^{\circ}\text{C}$  до тех пор, пока разница между двумя последовательными взвешиваниями будет не более 2,0 мг; повторное взвешивание проводят после 1 ч высушивания.

**Общее количество аммиака.** 2,50 г испытуемого образца растворяют в 25 мл теплой воды *P*. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл раствора натрия хлорида *P*, доводят водой *P* до объема 250,0 мл и фильтруют, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. К 100,0 мл прозрачного фильтрата прибавляют 25 мл раствора формальдегида *P*, нейтрализованного по раствору фенолфталеина *P1*, и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 1,703 мг  $\text{NH}_3$ .

**Органически связанная сера.** В фарфоровом тигле, вместимостью около 50 мл смешивают 0,500 г испытуемого образца, 4 г натрия карбоната безводного *P* и 3 мл метиленхлорида *P*, нагревают и перемешивают до полного испарения метиленхлорида. Прибавляют 10 г грубоизмельченного меди (II) нитрата *P*, тщательно перемешивают и очень осторожно нагревают на слабом огне. После прекращения начальной реакции температуру медленно повышают до почернения большей части смеси. Охлаждают, помещают тигель в большой стакан, прибавляют 20 мл кислоты хлористоводородной *P* и, после прекращения реакции, 100 мл воды *P*. Кипятят до полного растворения оксида меди. Полученный раствор фильтруют, прибавляют 400 мл воды *P*, нагревают до кипения, прибавляют 20 мл раствора бария хлорида *P1*, выдерживают в течение 2 ч и фильтруют. Остаток на фильтре промывают водой *P*, сушат и прокаливают при температуре  $(600 \pm 50)^\circ\text{C}$  до тех пор, пока разница между двумя последовательными взвешиваниями не будет менее 0,2 % от массы остатка.

1 г остатка соответствует 0,1374 г общего количества серы. Общее количество серы рассчитывают в процентах.

Содержание органически связанной серы рассчитывают по разнице между общим количеством серы и количеством серы в форме сульфата.

**Сера в форме сульфата.** 2,000 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P*, прибавляют 2 г меди (II) хлорида *P*, растворенного в 80 мл воды *P*, доводят водой *P* до объема 200,0 мл, встряхивают и фильтруют. 100,0 мл фильтрата нагревают почти до кипения, прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной *P* и, по каплям, 5 мл раствора бария хлорида *P1* и нагревают на водяной бане. Фильтруют, остаток на фильтре промывают водой *P*, сушат и прокаливают при температуре  $(600 \pm 50)^\circ\text{C}$  до тех пор, пока разница между двумя последовательными взвешиваниями не будет менее 0,2 % от массы остатка.

1 г остатка соответствует 0,1374 г серы в форме сульфата.

Содержание серы в форме сульфата рассчитывают в процентах.

## ЙОД

*Iodum*

**IODINE**

$\text{I}_2$

**М.м. 253,8**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Йод содержит не менее 99,5 % и не более 100,5 %  $\text{I}$ .

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Серовато-фиолетовые ломкие пластинки или мелкие кристаллы с металлическим блеском.

Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в концентрированных растворах йодидов, растворим в спирте, малорастворим в глицерине.

Медленно улетучивается при комнатной температуре.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Несколько кусочков испытуемого образца нагревают в пробирке. Выделяются пары фиолетового цвета, и образуется кристаллический суб-лимит синевато-фиолетового цвета.

**В.** К насыщенному раствору испытуемого образца прибавляют раствор крахмала *P*. Появляется синее окрашивание. Нагревают до обесцвечивания. При охлаждении окрашивание появляется снова.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 3,0 г испытуемого образца растирают с 20 мл воды *P*, фильтруют, фильтр промывают водой *P* и фильтрат доводят до объема 30 мл этим же растворителем. К полученному раствору прибавляют 1 г порошка цинка *P*. После обесцвечивания раствор фильтруют, фильтр промывают водой *P* и фильтрат доводят до объема 40 мл этим же растворителем.

**Бромиды и хлориды.** Не более 0,025 % (250 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 3 мл раствора аммиака *P* и 6 мл раствора серебра нитрата *P2*. Фильтруют, фильтр промывают водой *P* и фильтрат доводят до объема 20 мл этим же растворителем. К 10 мл полученного раствора прибавляют 1,5 мл кислоты азотной *P*. Через 1 мин полученный раствор по степени мутности не должен превышать раствор, приготовленный в то же время путем смешивания 10,75 мл воды *P*, 0,25 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной, 0,2 мл кислоты азотной разведенной *P* и 0,3 мл раствора серебра нитрата *P2*.

**Нелетучие вещества.** Не более 0,1 %. 1,00 г испытуемого образца нагревают в фарфоровой чашке на водяной бане до удаления йода. Остаток сушат при температуре от  $100^\circ\text{C}$  до  $105^\circ\text{C}$ . Масса полученного остатка не должна превышать 1 мг.



**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). В связи с природой субстанции данный вид испытаний не проводят.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца помещают в колбу, содержащую 1 г *калия йодида Р* и 2 мл *воды Р* и прибавляют 1 мл *кислоты уксусной разведенной Р*. После полного растворения прибавляют 50 мл *воды Р* и титруют 0,1 М раствором *натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора *раствор крахмала Р*.

1 мл 0,1 М раствора *натрия тиосульфата* соответствует 12,69 мг I.

#### # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемых стеклянных контейнерах в защищенном от света месте при температуре от 8°C до 15°C.

## КАЛИЯ БРОМИД

*Kalii bromidum*

**POTASSIUM BROMIDE**

KBr

М.м. 119,0

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Калия бромид содержит не менее 98,0 % и не более 100,5 % KBr в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде и в глицерине, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на бромиды (2.3.1).

**В.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции на калий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 10,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, полученной из *воды дистиллированной Р*, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *раствора бромтимолового синего Р1*. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора *хлористоводородной кислоты* или 0,01 М раствора *натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться.

**Броматы.** К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл *раствора крахмала Р*, 0,1 мл раствора 100 г/л *калия йодида Р*, 0,25 мл 0,5 М *раствора серной кислоты* и выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте. Не должно образовываться синее или фиолетовое окрашивание раствора.

**Хлориды.** Не более 0,6 %. 1,000 г испытуемого образца растворяют в 20 мл *кислоты азотной разведенной Р*, прибавляют 5,0 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р* и нагревают на водяной бане до полного исчезновения окраски раствора. Стенки колбы ополаскивают небольшим количеством *воды Р* и продолжают нагревание на водяной бане в течение 15 мин. Охлаждают, доводят *водой Р* до объема 50 мл, прибавляют 5,0 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата*, 1 мл *дибутилфталата Р*, встряхивают и титруют 0,1 М *раствором аммония тиоцианата*, используя в качестве индикатора 5 мл *раствора железа (III) аммония сульфата Р2*. На титрование должно пойти не более 1,7 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата*. Регистрируют объем использованного 0,1 М *раствора серебра нитрата* для раздела «Количественное определение».

Параллельно проводят контрольный опыт.

**Йодиды.** К 5 мл раствора S прибавляют 0,15 мл *раствора железа (III) хлорида Р1*, 2 мл *метиленхлорида Р* и встряхивают. После разделения слоев нижний слой должен быть бесцветным (2.2.2, метод I).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01 % (100 ppm). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,002% (20 ppm). 5 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

**Магний и щелочноземельные металлы** (2.4.7). Не более 0,02 % (200 ppm) в пересчете на кальций. 10,0 испытуемого образца должны выдерживать испытание на магний и щелочноземельные металлы. Объем 0,01 М *раствора натрия эдетата* не должен превышать 5,0 мл.

**# Барий.** К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл *воды дистиллированной Р* и 1 мл *кислоты серной разведенной Р*. Через 15 мин опалесценция в полученном растворе должна быть не интенсивнее смеси из 5 мл раствора S и 6 мл *воды дистиллированной Р*.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Калия бромид в условиях испытания не обладает антимикробным действием

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,000 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл воды *P*, 5 мл кислоты азотной разведенной *P*, 25,0 мл 0,1 *M* раствора серебра нитрата, 2 мл дибутилфталата *P* и встряхивают. Титруют 0,1 *M* раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железа (III) аммония сульфата *P*2, энергично встряхивая вблизи точки эквивалентности.

1 мл 0,1 *M* раствора серебра нитрата соответствует 11,90 мг KBr.

Содержание KBr в процентах рассчитывают по формуле:

$$a - 3,357b,$$

где:

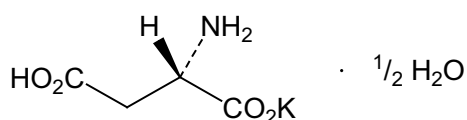
*a* — содержание KBr и KCl, полученное при количественном определении рассчитанное как содержание KBr;

*b* — содержание хлора, полученное в испытании на хлориды.

## КАЛИЯ ГИДРОАСПАРТАТ ГЕМИГИДРАТ

*Kalii hydrgenaspartas hemihydricus*

**POTASSIUM HYDROGEN ASPARTATE  
HEMIHYDRATE**



$C_4H_6KNO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

М.м. 180,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Калия гидроаспаратат гемигидрат содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % калия (2S)-2-аминобутандиоата в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок, либо кристаллический порошок, либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте и в метилхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого

раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на калий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 6,0 до 7,5. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +18,0 до +20,5 в пересчете на безводное вещество. 0,50 г испытуемого образца растворяют в растворе 515 г/л кислоты хлористоводородной *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор (a).* Раствор S.

*Испытуемый раствор (b).* 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (a).* 25 мг ФСО калия гидроаспартата гемигидрата растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20,0 мл.

*Раствор сравнения (c).* 10 мг ФСО глутаминовой кислоты и 10 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (c):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

*Предельное содержание примесей:*

— *любая примесь* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02% (200 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 5 мл воды *P*.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,05% (500 ppm). К 12 мл раствора S прибавляют 3 мл воды дистиллированной P.

**Аммония соли** (2.4.1, метод B). Не более 0,02% (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm NH<sub>4</sub>) P.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,003% (30 ppm). 0,33 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной P, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетона P1 порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды P в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в 20 мл воды P. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**Вода** (2.5.12). Не менее 4,0% и не более 6,0%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца. Испытуемый образец растворяют в 10 мл формамида P1 и прибавляют 10 мл метанола безводного P.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Калия гидроаспартат гемигидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

70,0 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной P прибавляют 50 мл кислоты уксусной безводной P и титруют 0,1 M раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 M раствора кислоты хлорной соответствует 8,56 мг C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>KNO<sub>4</sub>.

## КАЛИЯ ЙОДИД

Kalii iodidum

POTASSIUM IODIDE

KI

М.м. 166,0

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Калия йодид содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % KI в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок либо бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции (a) и (b) на йодиды (2.3.1).

**B.** Раствор S дает реакции (a) и (b) на калий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Щелочность.** К 12,5 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего P1. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 M раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться.

**Йодаты.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,25 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, P, 0,2 мл кислоты серной разведенной P и выдерживают в защищенном от света месте в течение 2 мин. Не должно появляться синее окрашивание.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,015 % (150 ppm). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл.

**Тиосульфаты.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора крахмала P и 0,1 мл 0,005 M раствора йода. Должно появиться синее окрашивание.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,002% (20 ppm). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,001 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,00 г предварительно измельченного испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Калия йодид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,500 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл кислоты хлористоводородной P и титруют 0,05 M раствором калия йодата до изменения окрашивания от красного до желтого. Прибавляют 5 мл хлороформа P

и продолжают титрование, интенсивно встряхивая, до обесцвечивания хлороформного слоя.

1 мл 0,05 М раствора калия йодата соответствует 16,60 мг KI.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### КАЛИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТ (# КАЛИЯ ДИСУЛЬФИТ)

*Kalii metabisulfis*

#### POTASSIUM METABISULPHITE

$K_2S_2O_5$  М.м. 222,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Калия метабисульфит содержит не менее 95,0 % и не более 101,0 %  $K_2S_2O_5$ .

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «рН» как указано в разделе «Испытания».

**В.** К 5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,5 мл 0,05 М раствора йода. Полученная смесь бесцветная и дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

**С.** Раствор S дает реакцию (а) на калий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, R и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод I). Раствор S должен быть бесцветным.

**рН** (2.2.3). От 3,0 до 4,5. Измеряют рН раствора S.

**Тиосульфаты.** К 2,00 г испытуемого образца прибавляют 25 мл раствора 42,5 г/л натрия гидроксиды R и 75 мл воды R. Встряхивают до растворения, прибавляют 10 мл формальдегида R и 10 мл кислоты уксусной R. Через 5 мин титруют 0,05 М раствором йода, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала R. Параллельно проводят контрольный опыт. Разность между объемом, пошедшим на титрование испытуемого образца и объемом, пошедшим на титрование в контрольном опыте, должна быть не более 0,15 мл.

**Железо.** Не более 0,001 % (10 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый раствор.** 20 мл раствора S доводят водой R до объема 50 мл.

**Растворы сравнения.** Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора железа (20 ppm Fe) R водой R.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения железа.

**Длина волны:** 248,3 нм.

**Генератор атомного пара:** воздушно-ацетиленовое пламя.

**Селен.** Не более 0,001 % (10 ppm). К 3,0 г испытуемого образца прибавляют 10 мл формальдегида R и осторожно, малыми порциями, 2 мл кислоты хлористоводородной R. Нагревают на водяной бане в течение 20 мин. Розовая окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора, полученного аналогично и в то же самое время с использованием 1,0 г испытуемого образца и 0,2 мл эталонного раствора селена (100 ppm Se) R.

**Цинк.** Не более 0,0025 % (25 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый раствор.** 20 мл раствора S доводят водой R до объема 50 мл.

**Растворы сравнения.** Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора цинка (100 ppm Zn) R водой R.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения цинка.

**Длина волны:** 213,9 нм.

**Генератор атомного пара:** воздушно-ацетиленовое пламя.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод E). Не более 0,001% (10 ppm). 40 мл раствора S помещают в кварцевый тигель, прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной R и выпаривают досуха. Полученный остаток растворяют в 19 мл воды R и прибавляют 1 мл раствора 40 г/л натрия фторида R. Полученный раствор должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 20 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) R.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Калия метабисульфит в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В коническую колбу вместимостью 500 мл помещают 50,0 мл 0,05 М раствора йода, прибавляют 0,150 г испытуемого образца и 5 мл кислоты хлористоводородной R. Избыток йода титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора крахмала R.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 5,558 мг  $K_2S_2O_5$ .

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## КАЛИЯ ПЕРМАНГАНАТ

*Kalii permanganas*

**POTASSIUM PERMANGANATE**

**KMnO<sub>4</sub>** М.м. 158,0

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % KMnO<sub>4</sub>.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Темно-красно-фиолетовый или коричневаточерный гранулированный порошок либо темно-красно-фиолетовые или почти черные кристаллы, обычно с металлическим блеском.

Растворим в холодной воде, легко растворим в кипящей воде.

При контакте с некоторыми органическими веществами разлагается.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P* и прибавляют 1 мл 96 % спирта *P* и 0,3 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*. Появляется зеленое окрашивание. Нагревают до кипения. Образуется темно-коричневый осадок.

**В.** Фильтруют смесь, полученную в идентификации *A*. Фильтрат дает реакцию (b) на калий (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,75 г испытуемого образца растворяют в 25 мл воды дистиллированной *P*, прибавляют 3 мл 96 % спирта *P* и кипятят в течение 2—3 мин. Полученный раствор охлаждают, доводят водой дистиллированной *P* до объема 30 мл и фильтруют.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**Нерастворимые в воде вещества.** Не более 1,0%. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды *P* и нагревают до кипения. Фильтруют через предварительно взвешенный стеклянный фильтр (ПОР 16) (2.1.2), промывают водой *P* до получения бесцветного фильтрата и высушивают фильтр с остатком при температуре от 100°C до 105°C. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,05 % (500 ppm). 12 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). В связи с природой субстанции данный вид испытаний не проводят.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды *P*, 1 г калия йодида *P* и 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*. Выделившийся йод титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата соответствует 3,160 мг KMnO<sub>4</sub>.

## КАЛЬЦИЯ ГЛИЦЕРОФОСФАТ

*Calcii glycerophosphas*

**CALCIUM GLYCEROPHOSPHATE**

**C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CaO<sub>6</sub>P** М.м. 210,1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь (RS)-2,3-дигидроксифенилфосфата кальция и 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этилфосфата кальция в различных соотношениях, которая может быть гидратирована. Содержит не менее 18,6 % и не более 19,4 % Ca в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1 г испытуемого образца смешивают с 1 г калия гидросульфата *P* в пробирке, снабженной стеклянной трубкой. Сильно нагревают и направляют белые пары на кусочек фильтровальной бумаги, импрегнированной свежеприготовленным раствором 10 г/л натрия нитропруссид *P*. Фильтровальная бумага приобретает синее окрашивание при контакте с пиперидином *P*.

**В.** 0,1 г испытуемого образца прокаливает в тигле. К остатку прибавляют 5 мл кислоты азотной *P*, перемешивают, нагревают на водяной бане в течение 1 мин и фильтруют. Полученный фильтрат дает реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на кальций (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,5 г испытуемого образца растворяют при комнатной температуре в воде, сво-

бодной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 150 мл этим же растворителем.

**Прозрачность (2.2.1).** Раствор *S* по степени мутности не должен превышать эталон III.

**Кислотность или щелочность.** К 100 мл раствора *S* прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. При прибавлении не более 1,5 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной или 0,5 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

**Лимонная кислота.** 5,0 г испытуемого образца встряхивают с 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 0,15 мл кислоты серной *P* и снова фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 5 мл раствора ртути сульфата *P*, нагревают до кипения, прибавляют 0,5 мл раствора 3,2 г/л калия перманганата *P* и снова нагревают до кипения. Не должен образовываться осадок.

**Глицерин и вещества, растворимые в 96 % спирте.** Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца встряхивают с 25 мл 96% спирта *P* в течение 1 мин и фильтруют. Полученный фильтрат выпаривают на водяной бане и остаток высушивают при температуре 70°C в течение 1 ч. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

**Хлориды (2.4.4).** Не более 0,05 % (500 ppm). 0,1 г испытуемого образца растворяют в смеси из 2 мл кислоты уксусной *P* и 8 мл воды *P* и доводят водой *P* до объема 15 мл.

**Фосфаты (2.4.11).** Не более 0,04 % (400 ppm). 2,5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 100 мл.

**Сульфаты (2.4.13).** Не более 0,1%. Определение проводят с использованием раствора *S*.

**Мышьяк (2.4.2, метод А).** Не более 0,0003 % (3 ppm). 0,33 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Железо (2.4.9).** Не более 0,005 % (50 ppm). Определение проводят из 0,20 г испытуемого образца.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод А).** Не более 0,002 % (20 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в буферном растворе pH 3,5 *P* и доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 12,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 150°C в течение 4 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Кальция глицерофосфат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

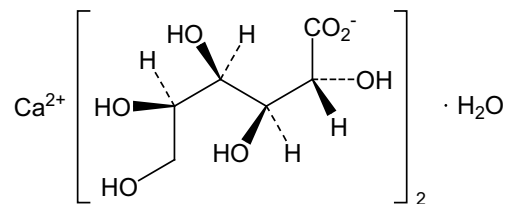
0,200 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия эдтата соответствует 4,008 мг *Ca*.

## КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ

*Calcii gluconas*

### CALCIUM GLUCONATE



$C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$

М.м. 448,4

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция глюконат содержит не менее 98,5 % и не более 102,0 % кальция D-глюконата моногидрата.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический либо гранулированный порошок.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл воды *P*, при необходимости нагревая до температуры 60°C.

**Раствор сравнения.** 20 мг ФСО кальция глюконата растворяют в 1 мл воды *P*, при необходимости нагревая до температуры 60°C.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

**Подвижная фаза:** аммиака раствор концентрированный *P* — этилацетат *P* — вода *P* — 96% спирт *P* (10:10:30:50, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре 100°C в течение 20 мин и охлаждают.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 50 г/л калия дихромата *P* в 40% (м/м) растворе кислоты серной *P*.

**Результаты:** через 5 мин на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**В.** Раствор *S*, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции (а) и (б) на кальций (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P*, нагретой до температуры 60°C, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* при температуре 60°C должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_6$ .

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* после охлаждения по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Органические примеси и борная кислота.** 0,5 г испытуемого образца помещают в фарфоровую чашку, предварительно сполоснутую кислотой серной *P* и помещенную в ледяную баню. Прибавляют 2 мл охлажденной кислоты серной *P* и перемешивают. Не должно появляться желтое или коричневое окрашивание. Прибавляют 1 мл раствора хромотропа II В *P*. Появляется фиолетовое окрашивание, которое не должно переходить в темно-синее. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее смеси из 1 мл раствора хромотропа II В *P* и 2 мл охлажденной кислоты серной *P*.

**Сахароза и восстанавливающие сахара.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в смеси из 2 мл кислоты хлористоводородной *P*1 и 10 мл воды *P*. Кипятят в течение 5 мин, охлаждают, прибавляют 10 мл раствора натрия карбоната *P* и выдерживают. Полученный раствор доводят водой *P* до объема 25 мл и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 2 мл раствора медно-тартратного *P* и кипятят в течение 1 мин. Выдерживают в течение 2 мин. Не должен образовываться осадок красного цвета.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 12,5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01 % (100 ppm). 10,0 г испытуемого образца растворяют при нагревании в смеси из 10 мл кислоты уксусной *P* и 90 мл воды дистиллированной *P*.

**Магний и щелочные металлы.** Не более 0,4 %. 1,00 г испытуемого образца растворяют в 100 мл кипящей воды *P*, прибавляют 10 мл раствора аммония хлорида *P*, 1 мл раствора аммиака *P* и, по каплям, 50 мл горячего раствора аммония оксалата *P*. Полученный раствор выдерживают в течение 4 ч, доводят водой *P* до объема 200 мл и фильтруют. 100 мл полученного фильтрата выпаривают досуха и прокаливают. Масса полученного остатка не должна превышать 2 мг.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Испытуемый образец постепенно и осторожно нагревают до тех пор, пока он почти полностью не превратится в белую массу, и затем прокаливают. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). # Кальция глюконат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

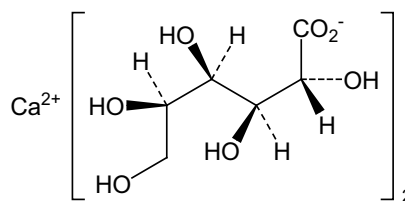
0,8000 г испытуемого образца растворяют в 20 мл горячей воды *P*, охлаждают, доводят водой *P* до объема 300 мл и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 44,84 мг  $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ .

## КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ БЕЗВОДНЫЙ

*Calcii gluconas anhydricus*

**CALCIUM GLUCONATE, ANHYDROUS**



$C_{12}H_{22}CaO_{14}$

М.м. 430,4

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция глюконат безводный содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % кальция D-глюконата в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический либо гранулированный порошок.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл воды *P*, при необходимости нагревая до температуры 60°C.

**Раствор сравнения.** 20 мг ФСО кальция глюконата растворяют в 1 мл воды *P*, при необходимости нагревая до температуры 60°C.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P* (5—40 мкм) [или ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P* (2—10 мкм)].

**Подвижная фаза:** аммиак раствор концентрированный *P* — этилацетат *P* — вода *P* — 96 % спирт *P* (10:10:30:50, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 1 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** при температуре 100°C в течение 20 мин и охлаждают.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором, содержащим 25 г/л аммония молибдата

*P* и 10 г/л церия сульфата *P* в кислоте серной разведенной *P*, и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**В.** Раствор *S*, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции (а) и (b) на кальций (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор *S*.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P*, нагретой до температуры 60°C, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Цветность** (2.2.2, метод *II*). Окраска раствора *S* при температуре 60°C должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_6$ .

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* после охлаждения по степени мутности не должен превышать эталон *II*.

**Органические примеси и борная кислота.** 0,5 г испытуемого образца помещают в фарфоровую чашку, предварительно сполоснутую кислотой серной *P* и помещенную в ледяную баню. Прибавляют 2 мл охлажденной кислоты серной *P* и перемешивают. Не должно появляться желтое или коричневое окрашивание. Прибавляют 1 мл раствора хромотропа *II В Р*. Появляется фиолетовое окрашивание, которое не должно переходить в темно-синее. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее смеси из 1 мл раствора хромотропа *II В Р* и 2 мл охлажденной кислоты серной *P*.

**Сахароза и восстанавливающие сахара.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в смеси из 2 мл кислоты хлористоводородной *P1* и 10 мл воды *P*. Кипятят в течение 5 мин, охлаждают, прибавляют 10 мл раствора натрия карбоната *P* и выдерживают в течение 10 мин. Полученный раствор доводят водой *P* до объема 25 мл и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 2 мл раствора медно-тарtratного *P* и кипятят в течение 1 мин. Выдерживают в течение 2 мин. Не должен образовываться осадок красного цвета.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02% (200 ppm). 12,5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01% (100 ppm). 10,0 г испытуемого образца растворяют при нагревании в смеси из 10 мл кислоты уксусной *P* и 90 мл воды дистиллированной *P*.

**Магний и щелочные металлы.** Не более 0,4% в пересчете на  $MgO$ . 1,00 г испытуемого образца растворяют в 100 мл кипящей воды

*P*, прибавляют 10 мл раствора аммония хлорида *P*, 1 мл раствора аммиака *P* и, по каплям, 50 мл горячего раствора аммония оксалата *P*. Полученный раствор выдерживают в течение 4 ч, доводят водой *P* до объема 200 мл и фильтруют. 100 мл полученного фильтрата выпаривают досуха и прокаливают. Масса полученного остатка не должна превышать 2 мг.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *D*). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Испытуемый образец постепенно и осторожно нагревают до тех пор, пока он почти полностью не превратится в белую массу, и затем прокаливают. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 2,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 16 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). # Кальция глюконат безводный в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

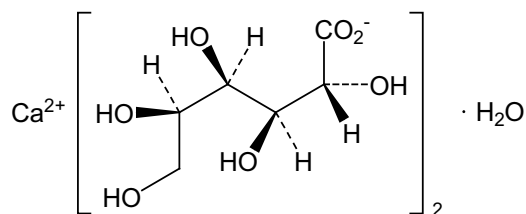
0,350 г испытуемого образца растворяют в 20 мл горячей воды *P*, охлаждают и доводят водой *P* до объема 300 мл и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 43,04 мг  $C_{12}H_{22}CaO_{14}$ .

### КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

*Calcii gluconas at iniectionabile*

#### CALCIUM GLUCONATE FOR INJECTION



$C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$

М.м. 448,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция глюконат для инъекций содержит не менее 99,0% и не более 101,0% кальция D-глюконата моногидрата.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический или гранулированный порошок.



Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

##### А. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл воды Р, при необходимости нагревая до температуры 60°C.

**Раствор сравнения.** 20 мг ФСО кальция глюконата растворяют в 1 мл воды Р, при необходимости нагревая до температуры 60°C.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

**Подвижная фаза:** аммиака раствор концентрированный Р — этилацетат Р — вода Р — 96 % спирт Р (10:10:30:50, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре 100°C в течение 20 мин и охлаждают.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 50 г/л калия дихромата Р в 40 % (м/м) растворе кислоты серной Р.

**Результаты:** через 5 мин на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**В.** 20 мг испытуемого образца дают реакцию (b) на кальций (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** К 10,0 г испытуемого образца прибавляют 90 мл кипящей воды дистиллированной Р и кипятят при перемешивании в течение не более 10 с до полного растворения, затем доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S при температуре 60°C должна быть не интенсивнее эталона В(К).

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S после охлаждения до температуры 20°C по степени мутности не должен превышать эталон II.

**pH** (2.2.3). От 6,4 до 8,3. 1,0 г испытуемого образца растворяют при нагревании на водяной бане в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р.

**Органические примеси и борная кислота.** 0,5 г испытуемого образца помещают в фарфоровую чашку, предварительно сполоснутую кислотой серной Р и помещенную в ледяную баню. Прибавляют 2 мл охлажденной кислоты серной Р и перемешивают. Не должно появляться желтое или коричневое окрашивание. Прибавляют 1 мл раствора хромотропа II В Р. Появляется фиолетовое окрашивание, которое не должно переходить в темно-синее. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее смеси из 1 мл раствора хромотропа II В Р и 2 мл охлажденной кислоты серной Р.

**Оксалаты.** Не более 0,01 % (100 ppm). Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде для хроматографии Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде для хроматографии Р, прибавляют 0,5 мл раствора 0,152 г/л натрия оксалата Р в воде для хроматографии Р и доводят водой для хроматографии Р до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

— предколонка длиной 30 мм и внутренним диаметром 4 мм, заполненная подходящей смолой анионообменной сильноосновной с размером частиц 30—50 мкм;

— колонки 1 и 2 длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненные подходящей смолой анионообменной сильноосновной с размером частиц 30—50 мкм;

— анион-подавляющая колонка: расположена между предколонкой и аналитическими колонками, снабжена микромембраной, которая отделяет подвижную фазу от регенерирующего раствора, двигающегося противотоком подвижной фазы;

— подвижная фаза: 0,212 г натрия карбоната безводного Р и 63 мг натрия гидрокарбоната Р растворяют в воде для хроматографии Р и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем;

— скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

— регенерирующий раствор: раствор 1,23 г/л кислоты серной Р в воде для хроматографии Р;

— скорость регенерирующего раствора: 4 мл/мин;

— кондуктометрический детектор;

— объем вводимой пробы: по 50 мкл каждого раствора трижды.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

— относительное стандартное отклонение: не более 2,0 % для пика оксалата при пяти повторных вводах пробы.

Содержание оксалатов в одной части на миллион частей (ppm) рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_T \cdot 50}{S_R - S_T}$$

где:

$S_T$  — площадь пика оксалата на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_R$  — площадь пика оксалата на хроматограмме раствора сравнения.

**Сахароза и восстанавливающие сахара.**

0,5 г испытуемого образца растворяют в смеси из 2 мл кислоты хлористоводородной Р1 и 10 мл воды Р. Кипятят в течение 5 мин, охлаждают, прибавляют 10 мл раствора натрия карбоната Р и выдерживают в течение 10 мин. Полученный раствор доводят водой Р до объема 25 мл и

фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 2 мл раствора медно-тартратного *P* и кипятят в течение 1 мин. Выдерживают в течение 2 мин. Не должен образовываться осадок красного цвета.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,005 % (50 ppm). К 10 мл предварительно профильтрованного раствора *S* прибавляют 5 мл воды *P*.

**Фосфаты** (2.4.11). Не более 0,01 % (100 ppm). 1 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 100 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,005 % (50 ppm). Предварительно профильтрованный раствор *S* должен выдерживать испытание на сульфаты. Эталон готовят с использованием смеси из 7,5 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) *P* и 7,5 мл воды дистиллированной *P*.

**Железо**. Не более 0,0005 % (5,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый раствор**. 2,0 г испытуемого образца помещают в политетрафторэтиленовый лабораторный стакан вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл кислоты азотной *P* и кипятят до почти полного испарения. К остатку прибавляют 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного *P* и выпаривают почти досуха. Обработку водорода пероксидом проводят до получения прозрачного раствора. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл с помощью 2 мл кислоты азотной *P* и доводят кислотой хлористоводородной разведенной *P* до объема 25,0 мл.

**Компенсационный раствор**. Готовят аналогично испытуемому раствору с использованием 0,65 г кальция хлорида *P1* вместо испытуемого образца.

**Растворы сравнения**. Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора железа (20 ppm  $\text{Fe}$ ) *P* кислотой хлористоводородной разведенной *P*.

**Источник излучения**: лампа с полым катодом для определения железа.

**Длина волны**: 248,3 нм.

**Генератор атомного пара**: воздушно-ацетиленовое пламя.

**Коррекция фона**: дейтериевая лампа.

**Магний и щелочные металлы**. Не более 0,4 %. К 0,50 г испытуемого образца прибавляют смесь из 1,0 мл кислоты уксусной разведенной *P* и 10,0 мл воды *P* и быстро доводят до кипения при перемешивании до полного растворения. К кипящему раствору прибавляют 5,0 мл раствора аммония оксалата *P* и выдерживают в течение не менее 6 ч. Фильтруют через стеклянный фильтр (ПОР 1,6) (2.1.2) в фарфоровый тигель, осторожно выпаривают досуха и прокаливают. Масса полученного остатка не должна превышать 2 мг.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *A*). Не более 0,001 % (10 ppm). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm  $\text{Pb}$ ) *P*.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14).

Менее 167 МЕ/г.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). # Кальция глюконат для инъекций в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

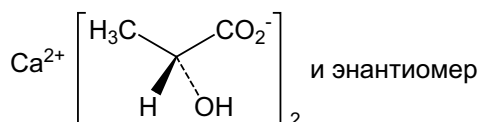
0,350 г испытуемого образца растворяют в 20 мл горячей воды *P*, охлаждают и доводят водой *P* до объема 300 мл и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11). Используют 50 мг индикаторной смеси кальконо-карбоновой кислоты *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 44,84 мг  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

### КАЛЬЦИЯ ЛАКТАТ БЕЗВОДНЫЙ

*Calcii lactas anhydricus*

**CALCIUM LACTATE, ANHYDROUS**



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6$

М.м. 218,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция лактат безводный содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % кальция бис(2-гидроксипропаноата) или смеси кальция (2*R*)-, (2*S*)- и (2*RS*)-2-гидроксипропаноатов в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический либо гранулированный порошок.

Растворим в воде, легкорастворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Испытуемый образец дает реакцию на лактаты (2.3.1).

**C.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на кальций (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S**. 5,0 г испытуемого образца растворяют при нагревании в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, охлаждают и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Кислотность или щелочность**. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P и 0,5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 2,0 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,04 % (400 ppm). 7,5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл.

**Барий**. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора кальция сульфата P и выдерживают в течение 15 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси из 1 мл воды дистиллированной P и 10 мл раствора S.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,005 % (50 ppm). 4 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл.

**Соли магния и щелочных металлов**. Не более 1 %. К 20 мл раствора S прибавляют 20 мл воды P, 2 г аммония хлорида P и 2 мл раствора аммиака разведенного P1. Нагревают до кипения и быстро прибавляют 40 мл горячего раствора аммония оксалата P. Выдерживают в течение 4 ч, доводят водой P до объема 100,0 мл и фильтруют. К 50,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл кислоты серной P, выпаривают досуха и сжигают остаток при температуре (600±50)°C до постоянной массы. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,001 % (10 ppm). Навеску испытуемого образца, соответствующую 2,0 г сухого вещества, растворяют в воде P и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 3,0 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 125°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кальция лактат безводный в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в воде P, доводят до объема 300 мл этим же раст-

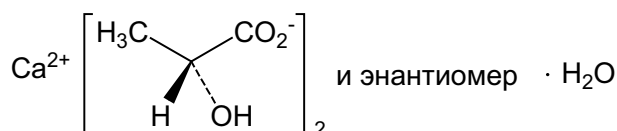
ворителем и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 21,82 мг C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>CaO<sub>6</sub>.

## КАЛЬЦИЯ ЛАКТАТ МОНОГИДРАТ

*Calcii lactas monohydricus*

### CALCIUM LACTATE MONOHYDRATE



C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>CaO<sub>6</sub> · H<sub>2</sub>O

М.м. 236,0

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция лактат моногидрат содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % кальция бис(2-гидроксипропаноата) или смеси кальция (2R)-, (2S)- и (2RS)-2-гидроксипропаноатов в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический либо гранулированный порошок.

Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Испытуемый образец дает реакцию на лактаты (2.3.1).

**C.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на кальций (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,4 г испытуемого образца (соответствует 5,0 г сухого вещества) растворяют при нагревании в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, охлаждают и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Кислотность или щелочность**. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P и 0,5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 2,0 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,04% (400 ppm). 7,5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл.

**Барий.** К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора кальция сульфата P и выдерживают в течение 15 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси из 1 мл воды дистиллированной P и 10 мл раствора S.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,005% (50 ppm). 4 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл.

**Соли магния и щелочных металлов.** Не более 1%. К 20 мл раствора S прибавляют 20 мл воды P, 2 г аммония хлорида P и 2 мл раствора аммиака разведенного P1. Нагревают до кипения и быстро прибавляют 40 мл горячего раствора аммония оксалата P. Выдерживают в течение 4 ч, доводят водой P до объема 100,0 мл и фильтруют. К 50,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл кислоты серной P, выпаривают досуха и сжигают остаток при температуре (600±50)°C до постоянной массы. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,001% (10 ppm). Навеску испытуемого образца, соответствующую 2,0 г сухого вещества, растворяют в воде P и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 5,0% и не более 8,0%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 125°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кальция лактат моногидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

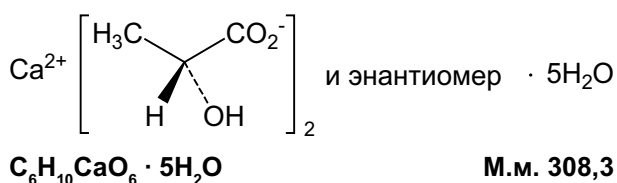
Навеску испытуемого образца, соответствующую 0,200 г сухого вещества, растворяют в воде P, доводят до объема 300 мл этим же растворителем и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11).

1 мл 0,1 M раствора натрия эдетата соответствует 21,82 мг  $C_6H_{10}CaO_6$ .

### КАЛЬЦИЯ ЛАКТАТ ПЕНТАГИДРАТ

*Calcii lactas pentahydricus*

**CALCIUM LACTATE PENTAHYDRATE**



#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция лактат пентагидрат содержит не менее 98,0% и не более 102,0% кальция бис(2-гидроксипропаноата) или смеси кальция бис(2-гидроксипропаноата) и смеси кальция (2R)-, (2S)- и (2RS)-2-гидроксипропаноатов в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический либо гранулированный порошок. Слегка выветривается на воздухе.

Растворим в воде, легкорастворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Испытуемый образец дает реакцию на лактаты (2.3.1).

**C.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на кальций (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 7,1 г испытуемого образца (соответствует 5,0 г сухого вещества) растворяют при нагревании в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, охлаждают и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P и 0,5 мл 0,01 M раствора кислоты хлористоводородной. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 2,0 мл 0,01 M раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02% (200 ppm). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,04% (400 ppm). 7,5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл.

**Барий.** К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора кальция сульфата P и выдерживают в течение 15 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси из 1 мл воды дистиллированной P и 10 мл раствора S.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,005% (50 ppm). 4 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл.

**Соли магния и щелочных металлов.** Не более 1%. К 20 мл раствора S прибавляют 20 мл воды P, 2 г аммония хлорида P и 2 мл раствора аммиака разведенного P1. Нагревают до кипения и быстро прибавляют 40 мл горячего раствора аммония оксалата P. Выдерживают

вают в течение 4 ч, доводят *водой Р* до объема 100,0 мл и фильтруют. К 50,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл *кислоты серной Р*, выпаривают досуха и сжигают остаток при температуре  $(600 \pm 50)^\circ\text{C}$  до постоянной массы. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). Навеску испытуемого образца, соответствующую 2,0 г сухого вещества, растворяют в *воде Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm Pb) *Р*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 22,0 % и не более 27,0 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре  $125^\circ\text{C}$ .

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кальция лактат пентагидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

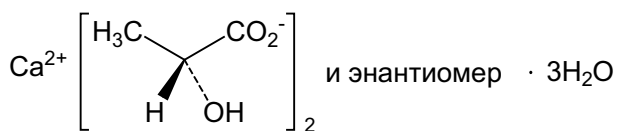
Навеску испытуемого образца, соответствующую 0,200 г сухого вещества, растворяют в *воде Р*, доводят до объема 300 мл этим же растворителем и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 21,82 мг  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6$ .

### КАЛЬЦИЯ ЛАКТАТ ТРИГИДРАТ

*Calcii lactas trihydricus*

#### CALCIUM LACTATE TRIHYDRATE



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

М.м. 272,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция лактат тригидрат содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % кальция бис(2-гидроксипропаноата) или смеси кальция (2*R*)-, (2*S*)- и (2*RS*)-2-гидроксипропаноатов в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический либо гранулированный порошок.

Растворим в *воде*, легко растворим в кипящей *воде*, очень мало растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Испытуемый образец дает реакцию на лактаты (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на кальций (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 6,2 г испытуемого образца (соответствует 5,0 г сухого вещества) растворяют при нагревании в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, приготовленной из *воды дистиллированной Р*, охлаждают и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р* и 0,5 мл 0,01 М *раствора кислоты хлористоводородной*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 2,0 мл 0,01 М *раствора натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться на розовую.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 5 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,04 % (400 ppm). 7,5 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл.

**Барий.** К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл *раствора кальция сульфата Р* и выдерживают в течение 15 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси из 1 мл *воды дистиллированной Р* и 10 мл раствора S.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,005 % (50 ppm). 4 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 10 мл.

**Соли магния и щелочных металлов.** Не более 1 %. К 20 мл раствора S прибавляют 20 мл *воды Р*, 2 г *аммония хлорида Р* и 2 мл *раствора аммиака разведенного Р1*. Нагревают до кипения и быстро прибавляют 40 мл горячего *раствора аммония оксалата Р*. Выдерживают в течение 4 ч, доводят *водой Р* до объема 100,0 мл и фильтруют. К 50,0 мл полученного фильтрата прибавляют 0,5 мл *кислоты серной Р*, выпаривают досуха и сжигают остаток при температуре  $(600 \pm 50)^\circ\text{C}$  до постоянной массы. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). Навеску испытуемого образца, соответствующую 2,0 г сухого вещества, растворяют в *воде Р* и доводят до

объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 15,0 % и не более 20,0 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 125°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кальция лактат тригидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

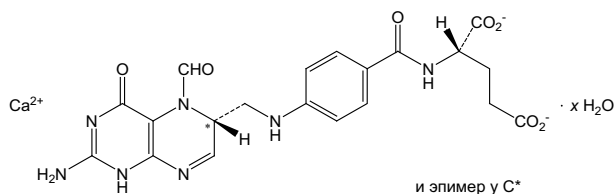
Навеску испытуемого образца, соответствующую 0,200 г сухого вещества, растворяют в воде *P*, доводят до объема 300 мл этим же растворителем и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 21,82 мг  $C_6H_{10}CaO_6$ .

### КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ

*Calcii folinas*

#### CALCIUM FOLINATE



$C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot xH_2O$

**М.м. 511,5**  
(безводное вещество)

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция фолинат представляет собой кальция (2*S*)-2-[[4-[[[(6*RS*)-2-амино-5-формил-4-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидроптеридин-6-ил]метил]-амино]бензоил]амино]пентандиоат.

**Содержание:**

– **кальция фолинат** ( $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ ): не менее 97,0 % и не более 102,0 % в пересчете на безводное вещество;

– **кальций** (Ca, А.м. 40,08): не менее 7,54 % и не более 8,14 % в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или светло-желтый аморфный либо кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и в 96 % спирте.

Аморфная форма может давать пересыщенные растворы в воде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**Первая идентификация:** А, В, D.

**Вторая идентификация:** А, С, D.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** в дисках.

**Сравнение:** *ФСО кальция фолината* # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и *ФСО кальция фолината* растворяют по отдельности в минимальном количестве воды *P*, прибавляют по каплям достаточное количество *ацетона P* для получения осадков и выдерживают в течение 15 мин. Осадки собирают с помощью центрифугирования, дважды промывают малым количеством *ацетона P*, высушивают и используют для получения новых спектров.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 15 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 3 объемов *раствора аммиака P* и 97 объемов *воды P* и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения.** 15 мг *ФСО кальция фолината* растворяют в смеси из 3 объемов *раствора аммиака P* и 97 объемов *воды P* и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем *целлюлозы для хроматографии F<sub>254</sub> P*.

**Подвижная фаза:** используют нижний слой смеси из 1 объема *изоамилового спирта P* и 10 объемов *раствора 50 г/л лимонной кислоты P*, предварительно доведенного до pH 8 *раствора аммиака P*.

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на кальций (2.3.1).

Испытания и количественное определение проводят как можно быстрее и с защитой от света, способного вызвать фотохимические превращения.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, P*, при необходимости нагревая до 40°C, и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,60 при 420 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S, используя в качестве компенсационного раствора воду P.

**pH** (2.2.3). От 6,8 до 8,0. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +14,4 до +18,0 в пересчете на безводное вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

**Ацетон, этанол и метанол.** Газовая хроматография (2.2.28) с использованием паровфазного пробоотборника. Используют метод стандартных добавок.

**Испытуемый раствор.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 0,125 г ацетона P, 0,750 г этанола P и 0,125 г метанола P растворяют в воде P и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

- колонка кварцевая капиллярная длиной 10 м и диаметром 0,32 мм, покрытая слоем сополимера стирола-дивинилбензола P;
- газ-носитель: азот для хроматографии P;
- скорость газа-носителя: 4 мл/мин;
- параметры паровфазного пробоотборника:
  - равновесная температура: 80°C,
  - время достижения равновесия: 20 мин,
  - время приложения избыточного давления: 30 с;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—6	125 → 185
	6—15	185
Блок ввода проб		250
Детектор		250

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: проводят не менее 3 вводов.

**Предельное содержание:**

– ацетон: не более 0,5 %;

– этанол: не более 3,0 %;

– метанол: не более 0,5 %.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 10,0 мг испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО кальция фолината растворяют в воде P и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят водой P до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10,0 мг ФСО формилфолиевой кислоты (примесь D) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят водой P до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят водой P до объема 10,0 мл.

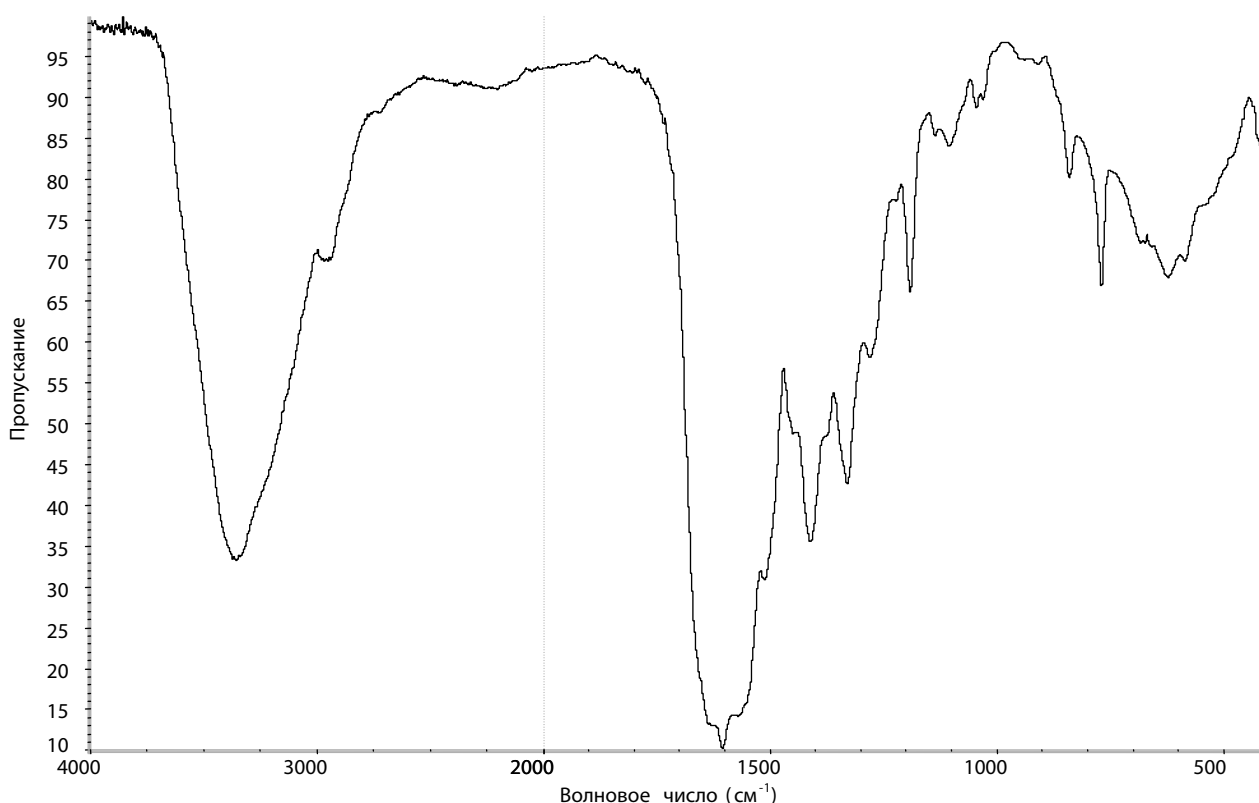


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кальция фолината в дисках с калия бромидом P.



**Раствор сравнения (е).** 5,0 мл раствора сравнения (с) доводят раствором сравнения (b) до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза: смешивают 220 мл *метанола Р* и 780 мл раствора, содержащего 2,0 мл *раствора тетрабутиламмония гидроксида (400 г/л) Р* и 2,2 г *дикалия гидрофосфата Р*, предварительно доведенного до pH 7,8 *кислотой фосфорной Р*;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (с), (d) и (е);

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания фолината.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (е):

— разрешение: не менее 2,2 между пиками фолината и примеси D.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь D (не более 1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика соответствующего примеси D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– примеси A, B, C, E, F, G (не более 1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей, кроме примеси D (не более 2,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси D, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0,1 %).

**Хлориды.** Не более 0,5 %. 0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды Р*, при необходимости нагревая до 40°C. К полученному раствору прибавляют 10 мл 2 М *раствора кислоты азотной* и титруют 0,005 М *раствором серебра нитрата* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,005 М *раствора серебра нитрата* соответствует 0,177 мг Cl.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод F).** 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 5 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

**Платина.** Не более 0,002 % (20,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 2).

**Испытуемый раствор.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Растворы сравнения.** Готовят растворы сравнения с использованием *эталонного раствора платины (30 ppm Pt) Р* (при необходимости разводят смесью из 1 объема *кислоты азотной Р* и 99 объемов *воды Р*).

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения платины.

**Длина волны:** 265,9 нм.

**Вода (2.5.12).** Не более 17,0 %. 0,100 г испытуемого образца растворяют в смеси из 50 мл растворителя и 15 мл *формамида Р*. Перед титрованием смесь перемешивают в течение 6 мин. Используют подходящий титрант, не содержащий пиридин.

**Бактериальные эндотоксины (2.6.14).** Менее 0,5 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Стерильность (2.6.1).** Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дополнительной процедуры стерилизации, то она должна выдерживать испытание на стерильность.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4). Испытание проводят для растворителей, используемых в процессе производства субстанции и не перечисленных в испытании «Ацетон, этанол и метанол».

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Кальция фолинат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Кальций.** 0,400 г испытуемого образца растворяют в 150 мл *воды Р*, доводят до объема 300 мл этим же растворителем и проводят комплексометрическое определение кальция (2.5.11).

1 мл 0,1 М *раствора натрия эдетата* соответствует 4,008 мг Ca.

**Кальция фолинат.** Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– относительное стандартное отклонение: не более 2,0 % для площади основного пика при шести повторных вводах пробы.

Содержание  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$  рассчитывают с учетом содержания кальция фолината в *ФСО кальция фолината*.



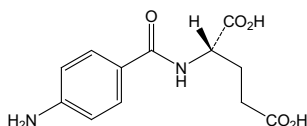
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

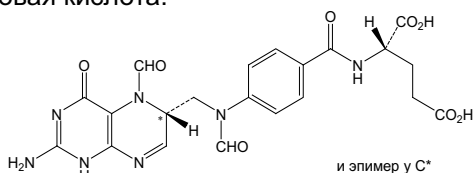
Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F, G.

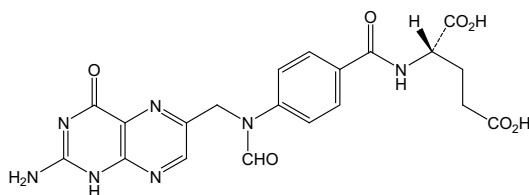


A. (2S)-2-[(4-Аминобензоил)амино]пентандионовая кислота.

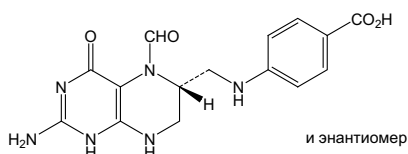


B. (2S)-2-[[4-[[[(6RS)-2-Амино-5-формил-4-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидроптеридин-6-ил]метил]формиламино]бензоил]амино]пентандионовая кислота (5,10-диформилтетрагидрофолиевая кислота).

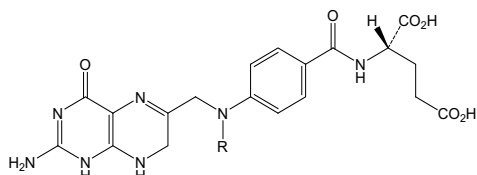
C. Фолиевая кислота.



D. (2S)-2-[[4-[[[(2-Амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]формиламино]бензоил]амино]пентандионовая кислота (10-формилфолиевая кислота).



E. 4-[[[(6RS)-2-Амино-5-формил-4-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидроптеридин-6-ил]метил]формиламино]бензойная кислота (5-формилтетрагидроптероевая кислота).



F. R = CHO: (2S)-2-[[4-[[[(2-Амино-4-оксо-1,4,7,8-тетрагидроптеридин-6-ил)метил]формиламино]бензоил]амино]пентандионовая кислота (10-формилдигидрофолиевая кислота).

G. R = H: (2S)-2-[[4-[[[(2-Амино-4-оксо-1,4,7,8-тетрагидроптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]амино]пентандионовая кислота (дигидрофолиевая кислота).

## КАОЛИН ТЯЖЕЛЫЙ (# ГЛИНА БЕЛАЯ)

*Kaolinum ponderosum* (# *Bolus alba*)

## KAOLIN, HEAVY

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Каолин тяжелый представляет собой очищенный природный гидратированный силикат алюминия различного состава.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Мелкий белый или серовато-белый маслянистый на ощупь порошок.

Практически нерастворим в воде и в органических растворителях.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. 0,5 г испытуемого образца помещают в металлический тигель, прибавляют 1 г калия нитрата P, 3 г натрия карбоната P и нагревают до расплавления смеси. Охлаждают, к остатку прибавляют 20 мл кипящей воды P, перемешивают, фильтруют и промывают остаток 50 мл воды P. К остатку прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной P, 5 мл воды P и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного P и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 3 мл раствора аммония хлорида P. Образуется белый гелеобразный осадок.

B. В мерный цилиндр вместимостью 100 мл и диаметром около 30 мм помещают 100 мл раствора 10 г/л натрия лаурилсульфата P и прибавляют 2,0 г испытуемого образца двадцатью порциями. После прибавления каждой порции испытуемого образца раствор выдерживают в течение 2 мин для оседания частиц. Выдерживают в течение 2 ч. Кажущийся объем осадка должен быть не более 5 мл.

C. 0,25 г испытуемого образца дают реакцию на силикаты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 4 г испытуемого образца прибавляют смесь из 6 мл кислоты уксусной P и 34 мл воды дистиллированной P, встряхивают в течение 1 мин и фильтруют.

Кислотность или щелочность. К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, P, встряхивают в течение 2 мин и фильтруют. К 10 мл полученного фильтрата прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,25 мл 0,01 M раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

Органические примеси. 0,3 г испытуемого образца нагревают до красного каления. Полученный остаток может быть лишь незначительно больше окрашен, чем исходный испытуемый образец.

**Адсорбционная способность.** 1,0 г испытуемого образца помещают в пробирку со шлифом, прибавляют 10,0 мл раствора 3,7 г/л *метиленового синего Р*, встряхивают в течение 2 мин и выдерживают до оседания частиц. Центрифугируют и разводят *водой Р* в 100 раз. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора 0,03 г/л *метиленового синего Р*.

**Способность к набуханию.** 2 г испытуемого образца растирают с 2 мл *воды Р*. Полученная смесь не должна быть текучей.

**Вещества, растворимые в минеральных кислотах.** Не более 1%. К 5,0 г испытуемого образца прибавляют 7,5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, 27,5 мл *воды Р* и кипятят в течение 5 мин. Фильтруют, остаток на фильтре промывают *водой Р*. Фильтрат и промывные воды доводят *водой Р* до объема 50,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 1,5 мл *кислоты серной разведенной Р*, выпаривают досуха на водяной бане и сжигают. Масса полученного остатка не должна превышать 10 мг.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,025% (250 ppm). 2 мл раствора *S* доводят *водой Р* до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,1%. 1,5 мл раствора *S* доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл.

**Кальций** (2.4.3). Не более 0,025% (250 ppm). 4 мл раствора *S* доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,005% (50 ppm). К 5 мл раствора, приготовленного как указано в испытании «Вещества, растворимые в минеральных кислотах», прибавляют 5 мл *воды Р*, 10 мл *кислоты хлористоводородной Р*, 25 мл *метилизобутилкетона Р* и встряхивают в течение 2 мин. Слои разделяют; водный слой выпаривают на водяной бане досуха. Полученный остаток растворяют в 1 мл *кислоты уксусной Р*, доводят *водой Р* до объема 25 мл и фильтруют. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm Pb) *Р*.

Если субстанция предназначена для внутреннего применения, определение тяжелых металлов проводят следующим методом (2.4.8, метод А). Не более 0,0025% (25 ppm). К 10 мл раствора, приготовленного как указано в испытании «Вещества, растворимые в минеральных кислотах», прибавляют 10 мл *воды Р*, 20 мл *кислоты хлористоводородной Р*, 25 мл *метилизобутилкетона Р* и встряхивают в течение 2 мин. Слои разделяют; водный слой выпаривают на водяной бане досуха. Полученный остаток растворяют в 1 мл *кислоты уксусной Р*, доводят *водой Р* до объема 25 мл и фильтруют. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm Pb) *Р*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Каолин тяжелый в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### МАРКИРОВКА

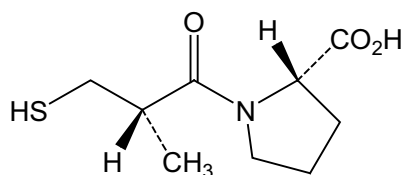
При необходимости указывают:

– субстанция пригодна для внутреннего применения.

### КАПТОПРИЛ

*Captoprilum*

**CAPTOPRIL**



$C_9H_{15}NO_3S$

М.м. 217,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Каптоприл содержит не менее 98,0% и не более 101,5% (2S)-1-[(2S)-2-метил-3-сульфанилпропаноил]пирролидин-2-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, в метиленхлориде и в метаноле. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО каптоприла # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 2,0 до 2,6. Измеряют pH раствора *S*.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -127 до -132 в пересчете на сухое вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в *этаноле Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

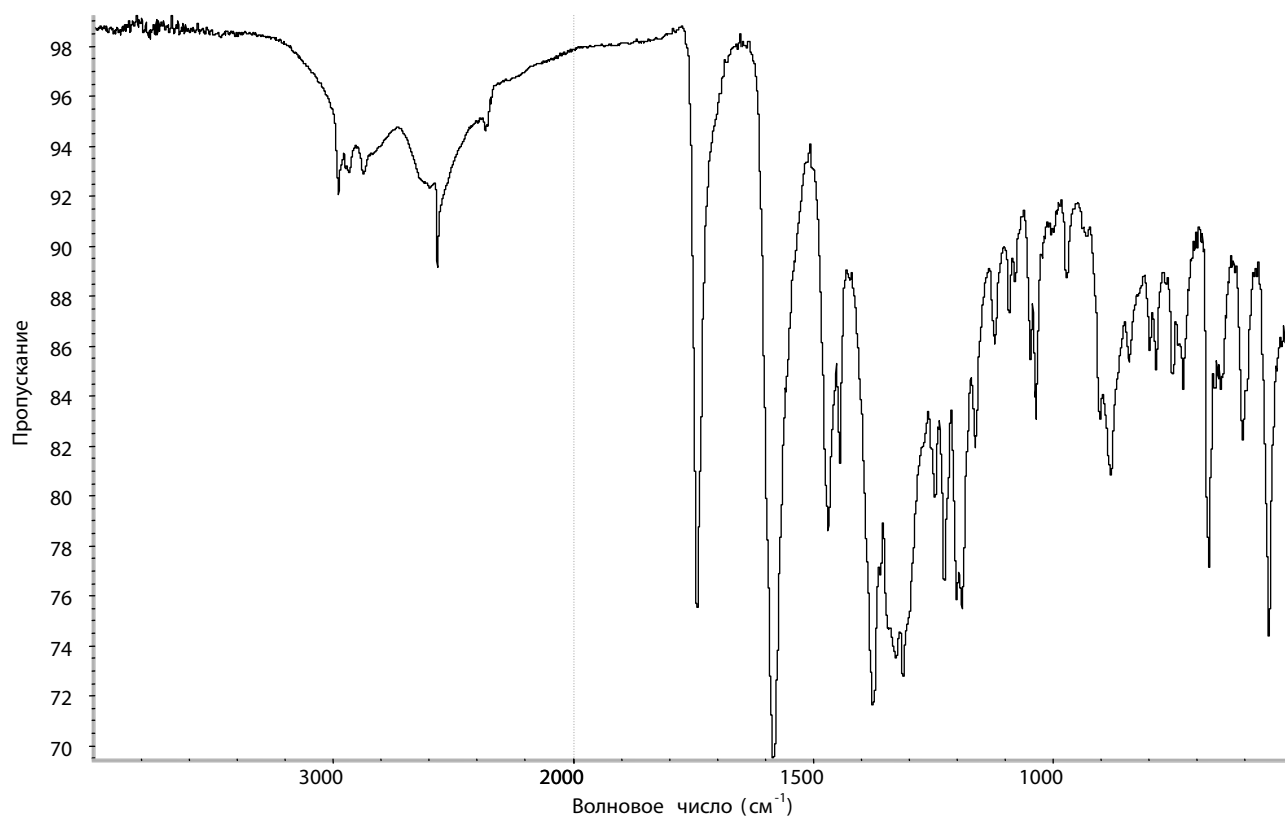


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО каптоприла.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 10 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе, прибавляют 0,25 мл 0,05 М раствора йода и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: кислота фосфорная Р — метанол Р — вода Р (0,05:50:50, об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 3-кратное время удерживания каптоприла.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

- на хроматограмме обнаруживаются 3 пика;

- разрешение: не менее 2,0 между двумя основными пиками, элюирующимися последними.

**Предельное содержание примесей:**

- *любая примесь* (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- *сумма примесей* (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2%) и пики с временем удерживания менее 1,4 мин.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытания на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,2%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Каптоприл в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на

питательную среду № 1 проводят из разведения 1:50, на питательную среду № 2 — из разведения 1:20, на питательные среды № 8 и № 11 — из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

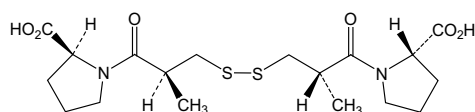
0,150 г испытуемого образца растворяют в 30 мл воды *P* и титруют 0,05 *M* раствором йода потенциометрически (2.2.20), используя комбинированный платиновый электрод.

1 мл 0,05 *M* раствора йода соответствует 21,73 мг  $C_9H_{15}NO_3S$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ

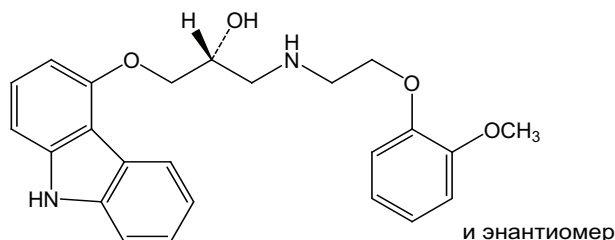


А. (2*S*,2'*S*)-1,1'-[Дисульфандиилбис[(2*S*)-2-метил-1-оксoproпан-3,1-диил]-бис[пирролидин-2-карбоновая]кислота (каптоприл-дисульфид).

## КАРВЕДИЛОЛ

*Carvedilolum*

**CARVEDILOL**



$C_{24}H_{26}N_2O_4$

М.м. 406,5

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Карведилол содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % (2*RS*)-1-(9*H*-карбазол-4-илокси)-3-[[2-(2-метоксифенокси)этил]амино]пропан-2-ола в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, малорастворим в 96 % спирте, практически нерастворим в разведенных кислотах.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: эталонный спектр карведилола по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец растворяют в 2-пропанол-е *P*, выпаривают до сухого остатка, который используют для получения нового спектра.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5,0 мг ФСО карведилола примеси С растворяют в 5,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 1,0 мл раствора сравнения (б) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 55°C;

– подвижная фаза: 1,77 г калия дигидрофосфата *P* растворяют в воде *P*, разводят водой *P* до объема 650 мл, доводят до pH 2,0 кислотой фосфорной *P* и прибавляют 350 мл ацетонитрила *P*.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин.

– спектрофотометрический детектор, длина волны 240 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 8-кратное время удерживания карведилола.

*Относительное удерживание* (по отношению к карведилолу; время удерживания — около 4 мин): примесь А — около 0,6; примесь С — около 3,5; примесь В — около 6,7.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 17 между пиками карведилола и примеси С;

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 2):

– примесь А (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь С (не более 0,02%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 2-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

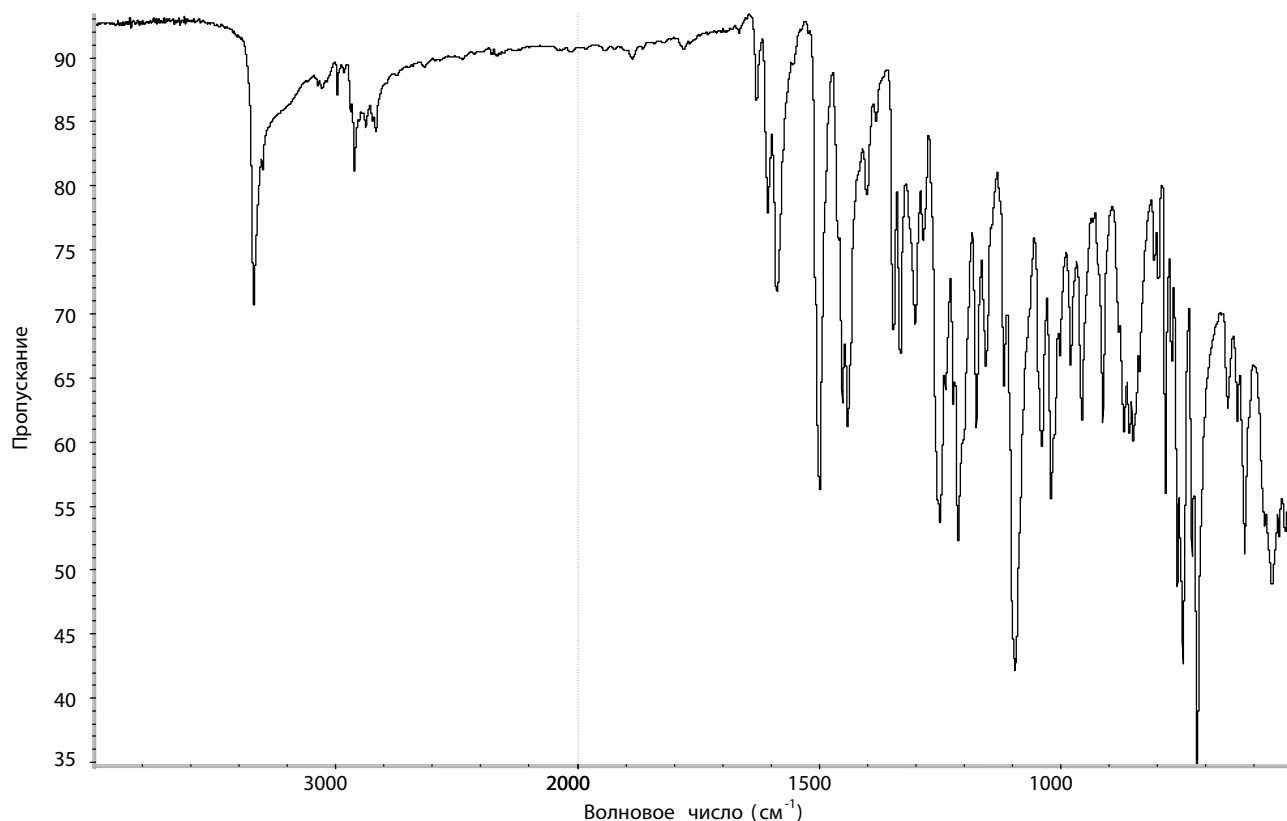


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания карведилола.

– *любая другая примесь* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,01%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2,0 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

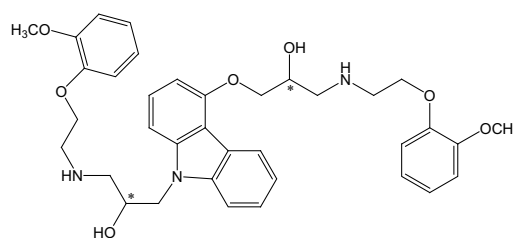
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Карведилол в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

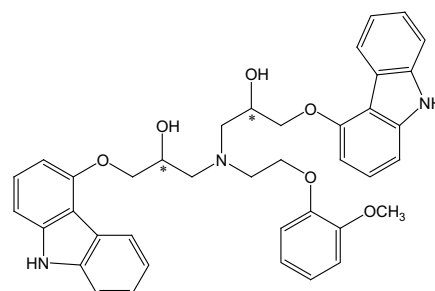
0,350 г испытуемого образца растворяют в 60 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 40,65 мг  $C_{24}H_{26}N_2O_4$ .

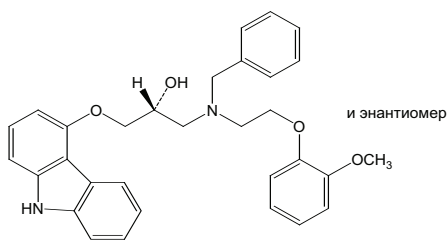
#### ПРИМЕСИ



А. 1-[[9-[2-Гидрокси-3-[[2-(2-метоксифенокси)этил]амино]пропил]-9H-карбазол-4-ил]окси]-3-[[2-(2-метоксифенокси)этил]амино]пропан-2-ол.



В. 1,1'-[[2-(2-Метоксифенокси)этил]нитрило]-бис[3-(9H-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол].

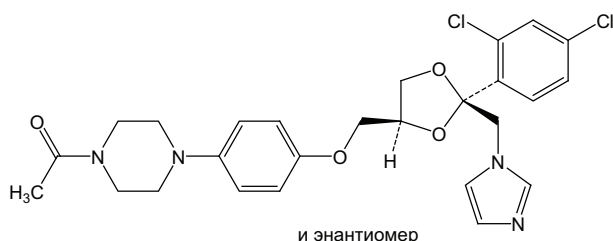


С. (2RS)-1-[Бензил[2-(2-метоксифенокси)этил]-амино]-3-(9H-карбазол-4-илокси)пропан-2-ол.

## КЕТОКОНАЗОЛ

*Ketoconazolum*

**KETOCONAZOLE**



$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

М. м. 531,4

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кетоконазол содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 1-ацетил-4-[4-[[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазина в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко-растворим в метиленхлориде, растворим в метаноле, умеренно растворим в 96 % спирте.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 148°С до 152°С.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО кетоконазола # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 30 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 30 мг ФСО кетоконазола растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 30 мг ФСО кетоконазола и 30 мг ФСО эконазола нитрата

растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного Р.

Подвижная фаза: раствор аммония ацетата Р — диоксан Р — метанол Р (20:40:40, об/об/об).

Наносимой объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: в потоке теплого воздуха.

Проявление: пластинку выдерживают в парах йода до появления пятен и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**D.** 30 мг испытуемого образца помещают в фарфоровый тигель, прибавляют 0,3 г натрия карбоната безводного Р и нагревают на открытом пламени в течение 10 мин. Охлаждают, полученный остаток растворяют в 5 мл кислоты азотной разведенной Р и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>4</sub>.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От -0,10° до +0,10°. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 2,5 мг ФСО кетоконазола и 2,5 мг ФСО лоперамида гидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 5,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем

октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил Р1 — раствор 3,4 г/л тетрабутиламмония гидро-сульфата Р (5:95, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р — раствор 3,4 г/л тетрабутиламмония гидро-сульфата Р составляло (50:50, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—10	100 → 0	0 → 100
10—15	0	100

– скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм,

– уравнивание колонки: ацетонитрил Р в течение около 30 мин, затем подвижная фаза А в течение не менее 5 мин;

– объем вводимой пробы: 10 мкл; метанол Р в качестве контрольного опыта;

Времена удерживания (раствор сравнения (а)): кетоконазол — около 6 мин; лоперамид — около 8 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 15 между пиками кетоконазола и лоперамида; при необходимости, изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе или время линейного градиента.

Предельное содержание примесей:

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Рb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кетоконазол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:10. Посев на питательную среду № 2 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к кетоконазолу штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

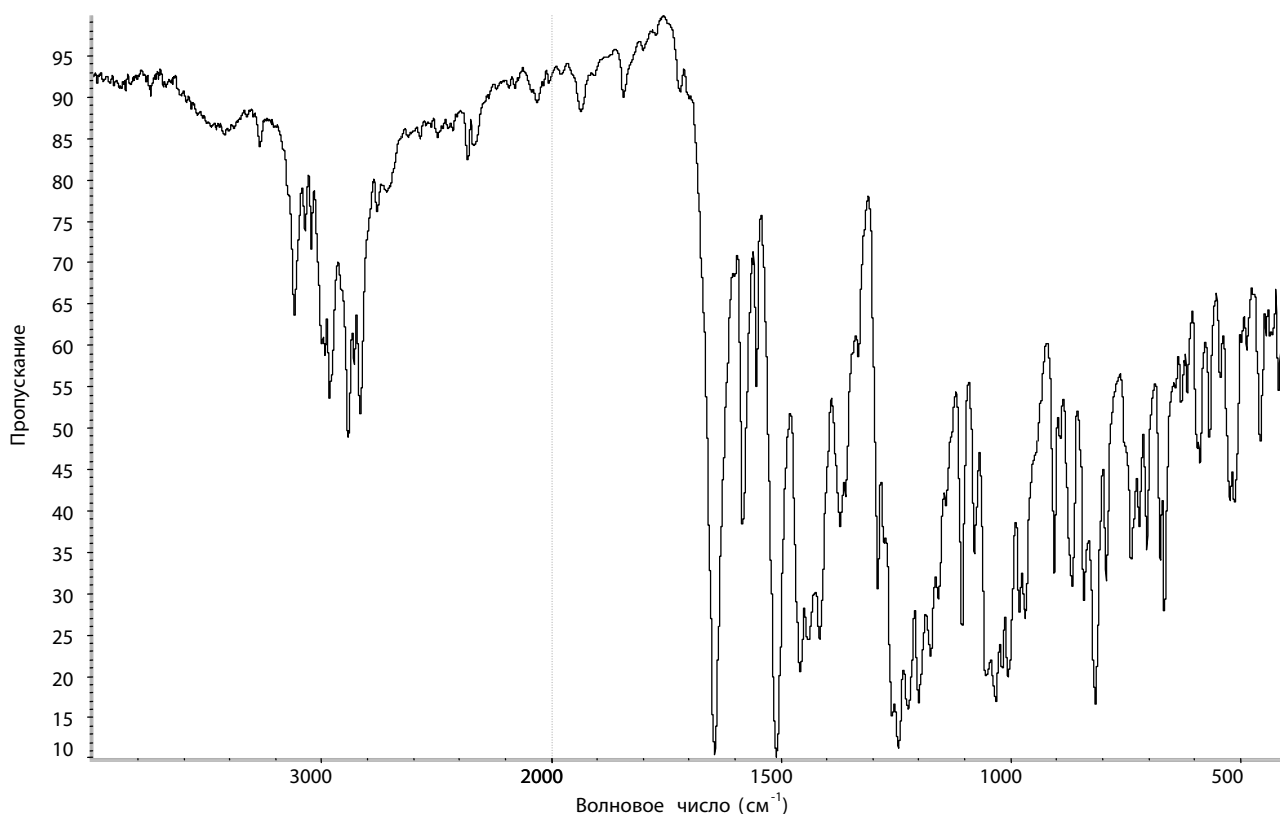


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кетоконазола в дисках с калия бромидом Р.



## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

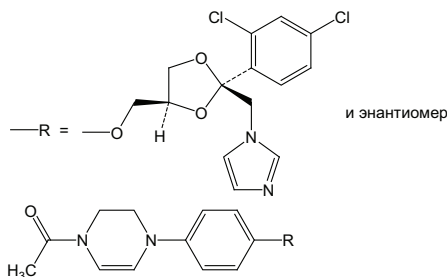
0,200 г испытуемого образца растворяют в 70 мл смеси *кислота уксусная безводная Р* — *метилэтилкетон Р* (1:7, об/об) и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 26,57 мг  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ .

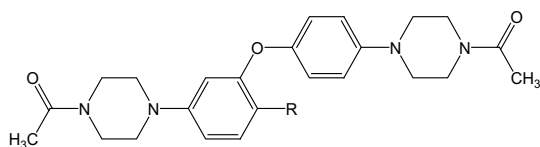
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

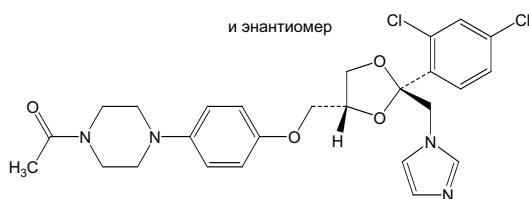
## ПРИМЕСИ



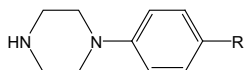
**А.** 1-Ацетил-4-[4-[(2RS,4SR)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]1,2,3,4-тетрагидропирозин.



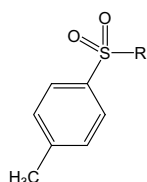
**В.** 1-Ацетил-4-[4-[(2RS,4SR)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)феноксифенил]пиперазин.



**С.** 1-Ацетил-4-[4-[(2RS,4SR)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазин.



**Д.** 1-[4-[(2RS,4SR)-2-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазин.

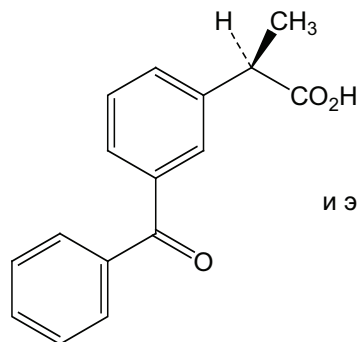


**Е.** [(2RS,4SR)-2-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метил-4-метилбензолсульфонат.

## КЕТОПРОФЕН

*Ketoprofenum*

## KETOPROFEN



и энантиомер

$C_{16}H_{14}O_3$

М.м. 254,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кетопрофен содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % (2RS)-2-(3-бензоилфенил)пропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, в 96 % спирте и в метилхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* С.

*Вторая идентификация:* А, В, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 94°С до 97°С.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 50,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 230 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 255 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 615 до 680.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО кетопрофена # или спектр, представленный на рисунке 1.

**Д.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 10 мг ФСО кетопрофена растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг ФСО индометацина растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора сравнения (а).



**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $GF_{254}$  Р.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная Р — метилхлорид Р — ацетон Р (1:49:50, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_6$ .

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор.** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 5,0 мг ФСО кетопрофена примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (c).** 5,0 мг ФСО кетопрофена примеси С растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (b).

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности  $350 \text{ м}^2/\text{г}$  и размером пор 10 нм;

– подвижная фаза: свежеприготовленный фосфатный буферный раствор pH 3,5 Р — ацетонитрил Р — вода Р (2:43:55, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 233 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 7-кратное время удерживания кетопрофена.

**Относительное удерживание** (по отношению к кетопрофену; время удерживания — около 7 мин):

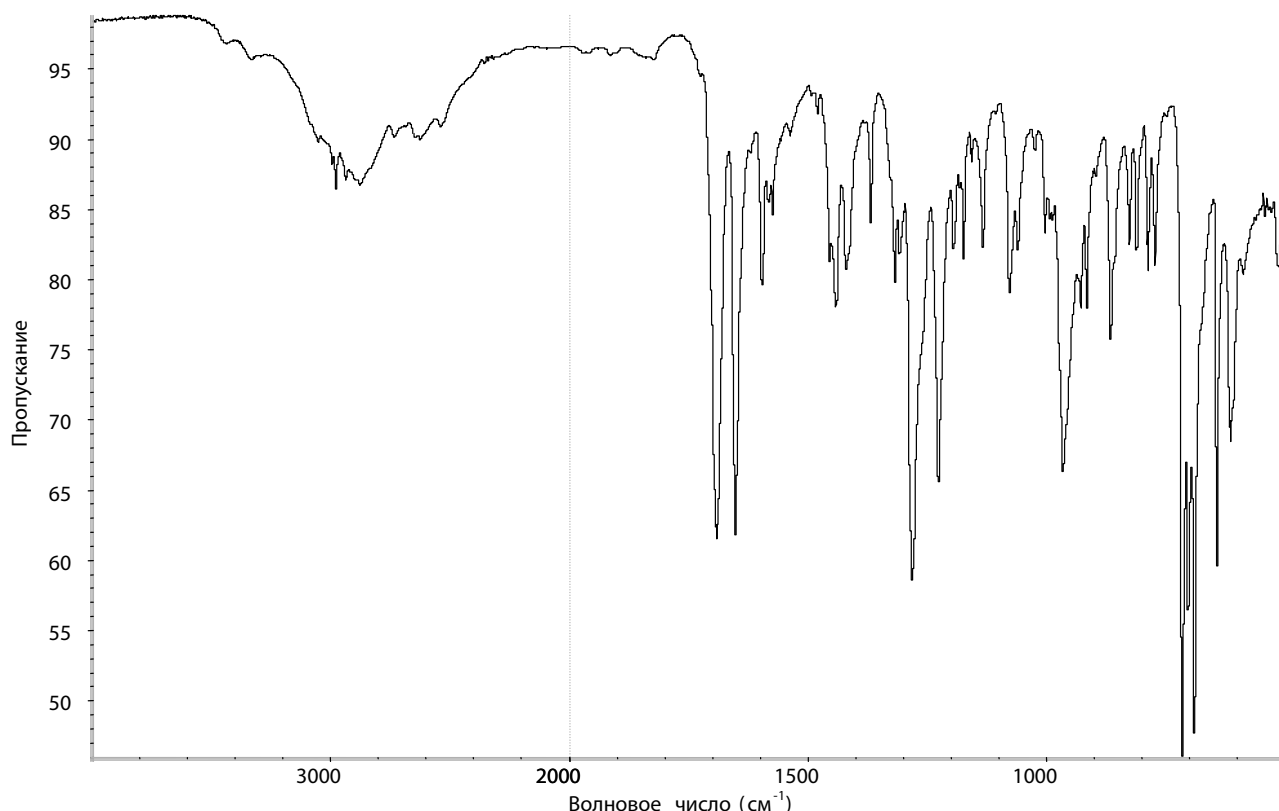


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кетопрофена.

примесь С — около 0,34; примесь Н — около 0,39; примесь G — около 0,46; примесь E — около 0,69; примесь В — около 0,73; примесь D — около 1,35; примесь I — около 1,43; примесь А — около 1,50; примесь J — около 1,86; примесь F — около 1,95; примесь K — около 2,27; примесь L — около 2,49.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (d):

– *разрешение:* не менее 7,0 между пиками кетопрофена и примеси А.

*Предельное содержание примесей:*

– *примесь А* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примесь С* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– *примеси В, D, E, F* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А и С, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *сумма примесей, кроме примесей А и С* (не более 0,4%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей А и С, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,02%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60°C и давлении, не превышающем 670 Па.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кетопрофен в условиях испытания обладает антимикробным действием. При посеве на питательные среды используют следующие разведения испытуемого образца: среда № 1 — 1:50, среда № 2 — 1:50, среда № 3 — 1:50, среда № 8 — 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 25 мл 96% *спирта Р*, прибавляют 25 мл *воды Р*

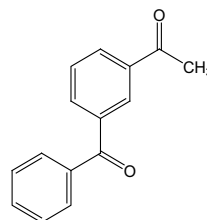
и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 25,43 мг  $C_{16}H_{14}O_3$ .

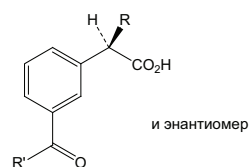
#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* А, В, С, D, E, F.

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): G, H, I, J, K, L.

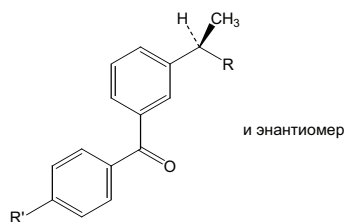


А. 1-(3-Бензоилфенил)этанон.



В. R = H, R' =  $C_6H_5$ : (3-Бензоилфенил)уксусная кислота.

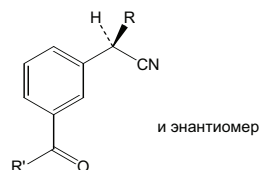
С. R =  $CH_3$ , R' = OH: 3-[(1R)-1-Карбоксиэтил]-бензойная кислота.



D. R =  $CO_2H$ , R' =  $CH_3$ : (2R)-2-[3-(4-Метилбензоил)фенил]пропановая кислота.

E. R =  $CO-NH_2$ , R' = H: (2R)-2-(3-Бензоилфенил)пропанамид.

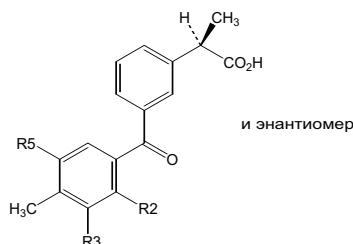
F. R = CN, R' = H: (2R)-2-(3-Бензоилфенил)пропанонитрил.



G. R =  $CH_3$ , R' = OH: 3-[(1R)-1-Цианоэтил]-бензойная кислота.

H. R = H, R' = OH: 3-(Цианометил)бензойная кислота.

I. R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: (3-Бензоилфенил)этанонитрил.



J. R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H: (2RS)-2-[3-(2,4-Диметилбензоил)фенил]пропановая кислота.

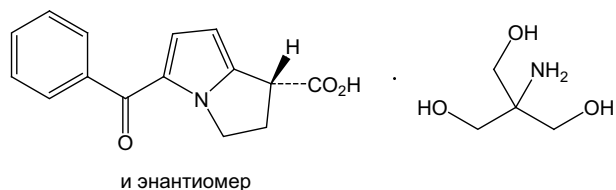
K. R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = H + R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub>: Смесь из (2RS)-2-[3-(2,3,4-триметилбензоил)фенил]пропановой кислоты и (2RS)-2-[3-(3,4,5-триметилбензоил)фенил]пропановой кислоты.

L. R<sub>2</sub> = R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H: (2RS)-2-[3-(2,4,5-Триметилбензоил)фенил]пропановая кислота.

## КЕТОРОЛАК ТРОМЕТАМИН

*Ketorolacum trometamolum*

**KETOROLAC TROMETAMOL**



C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

М.м. 376,4

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кеторолак трометамин содержит не менее 98,5% и не более 101,5% 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол-(1RS)-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-1-карбоксилата в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде и в метаноле, малорастворим в 96% спирте, практически нерастворим в метилхлориде.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО кеторолака трометамин-а # или спектр, представленный на рисунке 1.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,75 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**pH** (2.2.3). От 5,7 до 6,7. 5 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, P до объема 15 мл.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,10. Измеряют оптическую плотность раствора S при длине волны 430 нм.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы защищают от яркого света.

**Смесь растворителей.** Тетрагидрофуран P — вода P (30:70, об/об).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 2 мг ФСО кеторолака трометамин для идентификации пиков (содержит примеси А, В, С и D) растворяют в 5 мл смеси растворителей.

Условия хроматографии:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

— температура: 40°C;

— подвижная фаза: смешивают 30 объемов тетрагидрофурана P и 70 объемов раствора, приготовленного следующим образом: 5,75 г аммония дигидрофосфата P растворяют в 900 мл воды P, доводят кислотой фосфорной P до pH 3,0 и доводят водой P до объема 1000 мл;

— скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 313 нм;

— объем вводимой пробы: 10 мкл,

— время хроматографирования: 3-кратное время удерживания кеторолака.

**Идентификация пиков примесей:** для идентификации примесей А, В, С и D, используют хроматограмму, прилагаемую к ФСО кеторолака трометамин для идентификации пиков и хроматограмму раствора сравнения (b).

**Относительные времена удерживания** (по отношению к кеторолаку; время удерживания — около 10 мин): примесь С — около 0,5; примесь А — около 0,6; примесь D — около 0,7; примесь В — около 0,9.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

— разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси В и кеторолака.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэф-

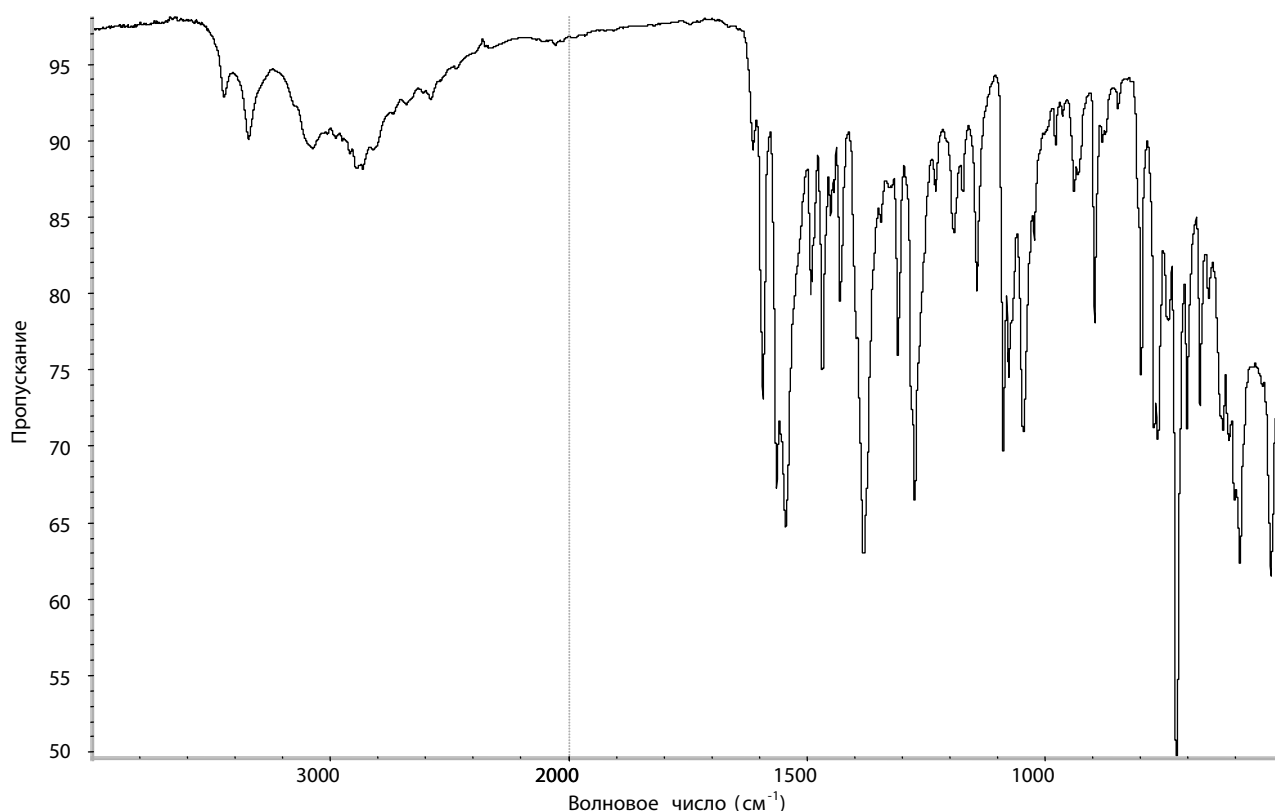


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кеторолака трометамина.

фициенты: для примеси А — 0,67; для примеси В — 0,52; для примеси С — 2,2):

– *примеси А, В, С, D* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С и D, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С и D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод F). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кетопролак трометамин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 2 проводят из разведения 1:10, на питательные среды № 8 и № 11 — из разведения 1:20.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 60 мл *кислоты уксусной безводной P* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 37,64 мг  $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ .

#### ХРАНЕНИЕ

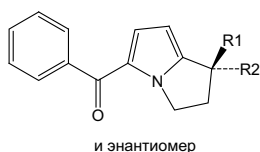
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В, С, D.*

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства со-

ответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): E, F, G, H, I, J.



A. R1 = H, R2 = OH: (1*RS*)-5-Бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-ол.

B. R1 + R2 = O: 5-Бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-он.

D. R1 = CO<sub>2</sub>H, R2 = OCH<sub>3</sub>: (1*RS*)-5-Бензоил-1-метокси-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновая кислота.

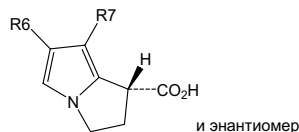
E. R1 = H, R2 = CO-NH-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>: (1*RS*)-5-Бензоил-*N*-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)-этил]-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоксамид.

G. R1 = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R2 = OH: Метил-(1*RS*)-5-бензоил-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоксилат.

H. R1 = H, R2 = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>: Метил-(1*RS*)-5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоксилат.

I. R1 = R2 = H: Фенил(2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-ил)метанол.

J. R1 = H, R2 = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: Этил-(1*RS*)-5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоксилат.



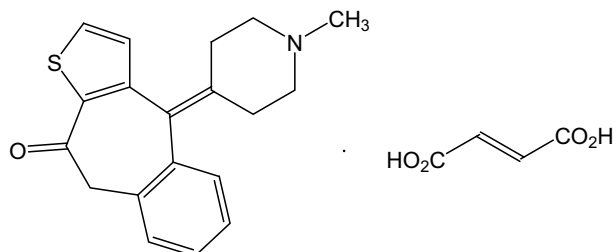
C. R6 = CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R7 = H: (1*RS*)-6-Бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновая кислота.

F. R6 = H, R7 = CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: (1*RS*)-7-Бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновая кислота.

## КЕТОТИФЕНА ГИДРОФУМАРАТ

*Ketotifeni hydrogenofumaras*

**KETOTIFEN HYDROGEN FUMARATE**



**C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NOS · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>**

**М.м. 425,5**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кетотифена гидрофумарат содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 4-(1-метилпиперидин-4-илиден)-4,9-дигидро-10*H*-бензо[4,5]-циклогепта[1,2-*b*]тиофен-10-она гидро-(*E*)-бутендиоата в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Мелкий кристаллический порошок от белого до коричневатого-желтого цвета.

Умеренно растворим в воде, малорастворим в метаноле, очень мало растворим в ацетонитриле.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* эталонный спектр кетотифена гидрофумарата по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

**B.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 40 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 11 мг ФСО фумаровой кислоты растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем целлюлозы для хроматографии *F<sub>254</sub>* *P*.

*Подвижная фаза:* вода *P* — кислота муравьиная безводная *P* — эфир диизопропиловый *P* (3:7:90, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 17 см от линии старта.

*Высушивание:* в потоке теплого воздуха.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. Пластику слегка опрыскивают раствором 5 г/л калия перманганата *P* в 1,4% (об/об) растворе кислоты серной *P* и просматривают при дневном свете.

*Результат:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно фумаровой кислоты, соответствующее по расположению, цвету и интенсивности основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,2 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>4</sub>, BY(КЖ)<sub>4</sub> или B(К)<sub>4</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 30,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и воды *P* и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (a).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью из равных объемов метанола *P* и воды *P* до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью из равных объемов метанола *P* и воды *P* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 3,0 мг ФСО кетотифена примеси G растворяют в 10 мл мета-

нола *P* и доводят водой *P* до объема 20,0 мл. Раствор защищают от воздействия света.

Раствор сравнения (с). К 1,5 мл раствора сравнения (b) прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят смесью из равных объемов метанола *P* и воды *P* до объема 10,0 мл. Раствор защищают от воздействия света.

Раствор сравнения (d). 0,5 мл раствора сравнения (b) доводят смесью из равных объемов метанола *P* и воды *P* до объема 50,0 мл. Раствор защищают от воздействия света.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;
- температура: 40°C;
- подвижная фаза:
  - подвижная фаза А: смешивают 175 мкл триэтиламина *P* и 500 мл воды *P*;
  - подвижная фаза В: смешивают 175 мкл триэтиламина *P* и 500 мл метанола *P*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—12	40	60
12—20	40 → 10	60 → 90
20—25	10	90
25—26	10 → 40	90 → 60
26—31	40	60

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 297 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (a), (c) и (d).

Относительное удерживание (по отношению к кетотифену): примесь D — около 0,31; примесь С — около 0,61; примесь G — около 0,86; примесь Е — около 1,18; примесь F — около 1,36; примесь В — около 1,72; примесь А — около 2,15.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 1,5 между пиками кетотифена и примеси G на хроматограмме раствора сравнения (c);
- отношение сигнал/шум: не менее 70 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси G — 1,36):

– примесь G (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– любая примесь (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

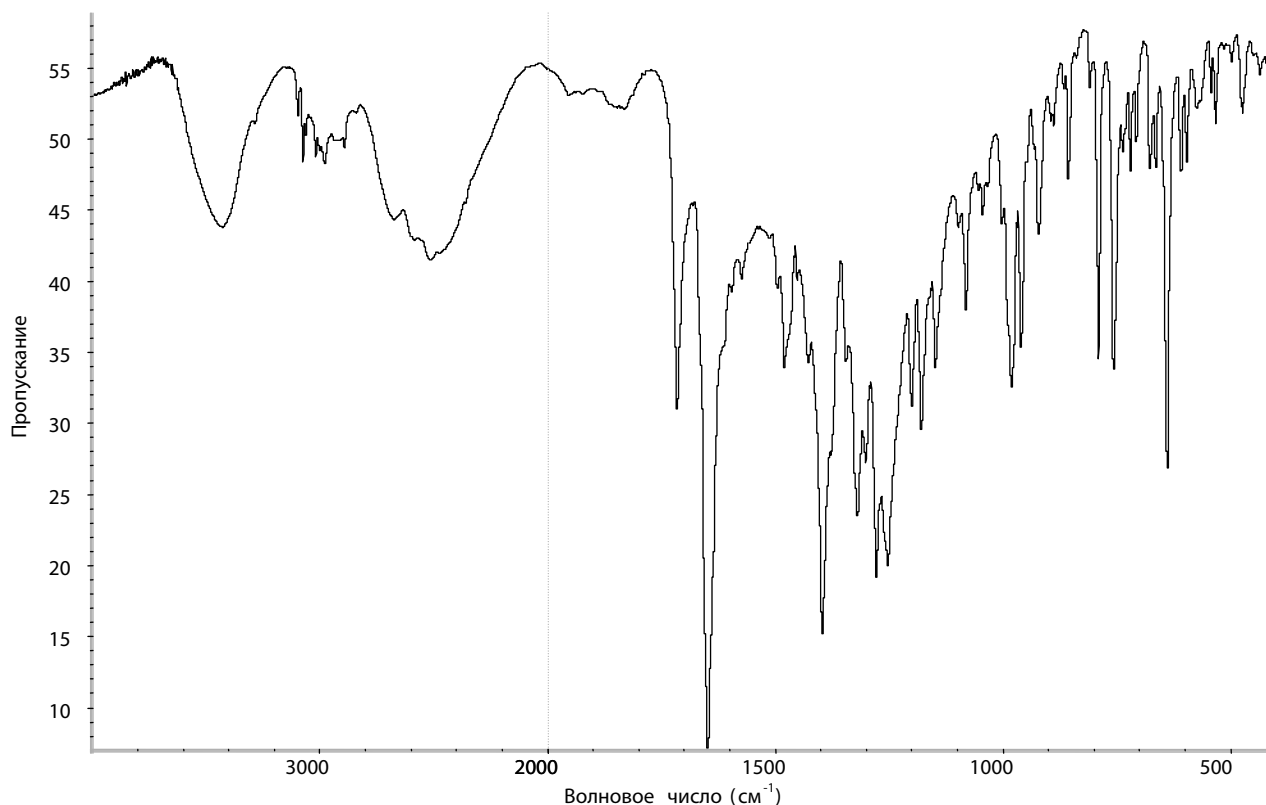


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кетотифена гидрофумарата в дисках с калия бромидом *P*.

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

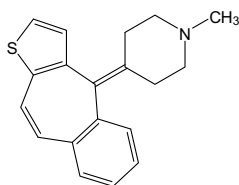
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кетотифена гидрофумарат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 2 проводят из разведения 1:10, на питательную среду № 3 — методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

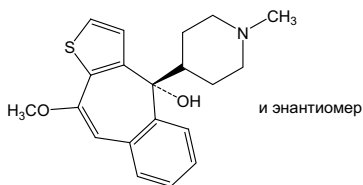
0,350 г испытуемого образца растворяют в смеси из 30 мл кислоты уксусной безводной Р и 30 мл уксусного ангидрида Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 42,55 мг  $C_{19}H_{19}NOS \cdot C_4H_4O_4$ .

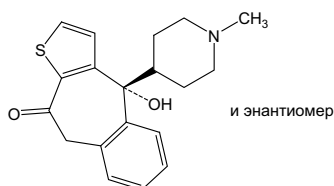
#### ПРИМЕСИ



А. 4-(4H-Бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-4-илиден)-1-метилпиперидин.

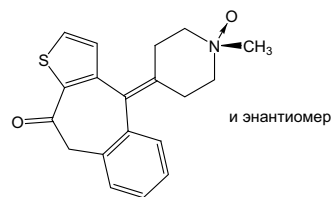


В. (4RS)-10-Метокси-4-(1-метилпиперидин-4-ил)-4H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-4-ол.

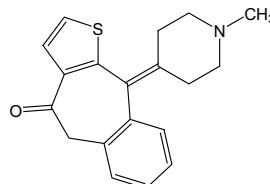


С. (4RS)-4-Гидрокси-4-(1-метилпиперидин-

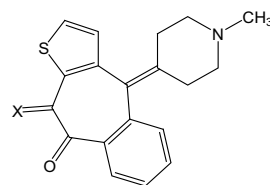
4-ил)-4,9-дигидро-10H-бензо[4,5]-циклогепта[1,2-*b*]тиофен-10-он.



Д. 4-[(*aRaS*)-1-Метилпиперидин-4-илиден]-4,9-дигидро-10H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-10-он N-оксид (кетотифен N-оксид).



Е. 10-(1-Метилпиперидин-4-илиден)-5,10-дигидро-4H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-4-он.



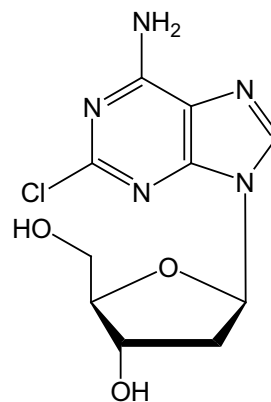
Ф. X = H<sub>2</sub>: 4-(1-Метилпиперидин-4-илиден)-4,10-дигидро-9H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-9-он.

Г. X = O: 4-(1-Метилпиперидин-4-илиден)-4H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-9,10-дион.

## КЛАДРИБИН

*Cladribinum*

**CLADRIBINE**



$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$

М.м. 285,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кладрибин содержит не менее 97,0% и не более 102,0% 2-хлор-9-(2-дезоксид-эритропентофуранозил)-9H-пурин-6-амин в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, растворим в диметилсульфоксиде, малорастворим в метаноле, практически нерастворим в ацетонитриле. Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО кладрибина # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО кладрибина растворяют по отдельности в минимальном количестве метанола *Р*, выпаривают до сухих остатков, которые сушат при температуре 100°C в течение 2 ч и используют для получения новых спектров.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,15 г испытуемого образца диспергируют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р*, доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем и обрабатывают ультразвуком до полного растворения.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 7,0 до 8,1. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -21,0 до -27,0 в пересчете на безводное вещество. 0,25 г испытуемого образца растворяют в диметилсульфоксиде *Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Примесь Е.** Не более 0,3 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 40,0 мг испытуемого образца растворяют в диметилформамиде *Р* и доводят до объема 2,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 5,0 мг 2-дезоксид-рибозы *Р* (примесь Е) растворяют в диметилформамиде *Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 3,0 мл полученного раствора доводят диметилформамидом *Р* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 10,0 мг 2-дезоксид-рибозы *Р* (примесь Е) растворяют в диметилформамиде *Р* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем. К 9 объемам полученного раствора прибавляют 1 объем испытуемого раствора.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *Р*.

*Подвижная фаза:* аммиака раствор концентрированный *Р* — 96 % спирт *Р* — этилацетат *Р* (20:40:40, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* по 5 мкл в виде полос длиной 10 мм. Тщательно высушивают в потоке теплого воздуха.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

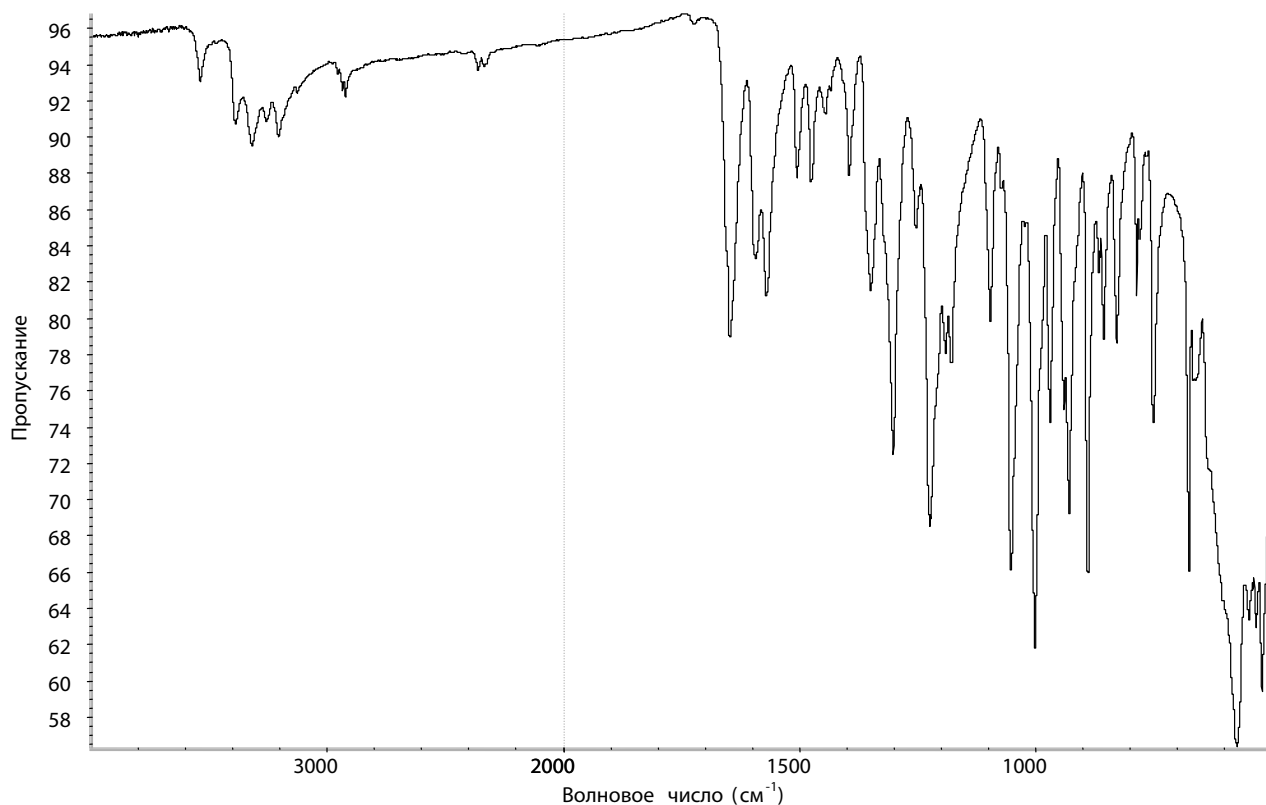


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кладрибина.



**Высушивание:** на воздухе, затем при температуре 45°C в течение 10 мин.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором, содержащим 0,5 г *тимол* *P* в смеси из 5 мл *кислоты серной P* и 95 мл 96 % *спирта P* и нагревают при температуре 110°C в течение 20 мин или до появления пятен.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, соответствующее примеси E, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Смесь растворителей.** *Ацетонитрил P* — *вода P* (10:90, об/об).

**Испытуемый раствор (a).** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 20,0 мг *ФСО кладрибина* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (c).** 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 1,0 мг *ФСО кладрибина примеси C* растворяют в растворе сравнения (b) и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (e).** 5,0 мл раствора сравнения (c) доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (f).** 3 мг *ФСО кладрибина для идентификации пиков* (содержит примеси A, B, C и D) растворяют в 2 мл смеси растворителей.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным деактивированным по отношению к основаниям для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза A: *вода для хроматографии P*;

– подвижная фаза B: *ацетонитрил для хроматографии P*;

– подвижная фаза C: раствор 50 г/л *кислоты фосфорной P* в *воде для хроматографии P*;

Время (мин)	Подвижная фаза A (% об/об)	Подвижная фаза B (% об/об)	Подвижная фаза C (% об/об)
0—10	80 → 70	10 → 20	10
10—25	70 → 20	20 → 70	10
25—30	20	70	10
30—31	20 → 80	70 → 10	10
31—39	80	10	10

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 252 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (a) и растворов сравнения (c), (d), (e) и (f).

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей A, B, C и D, используя хроматограмму, прилагаемую к *ФСО кладрибина для идентификации пиков*.

**Относительное удерживание** (по отношению к *кладрибину*; время удерживания — около 10 мин): примесь A — около 0,33; примесь B — около 0,44; примесь C — около 0,73; примесь D — около 0,92.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 4,5 между пиками примеси C и *кладрибина*.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси B — 1,7, для примеси C — 0,8):

– примеси A, C (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) площади пиков, соответствующих примесям A и C, не должны превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– примеси B, D (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) площади пиков, соответствующих примесям B и D, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей A, B, C и D, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (е) (0,05 %).

**Вода** # (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 3 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кладрибин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29) как указано в испытании «Сопутствующие примеси».

**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_{10}H_{12}ClN_5O_3$  рассчитывают в процентах с учетом содержания кладрибина в ФСО кладрибина.

#### ХРАНЕНИЕ

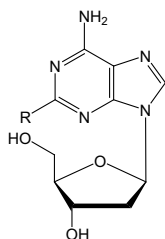
В защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

#### ПРИМЕСИ

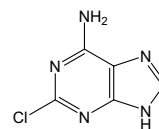
**Специфицированные примеси:** A, B, C, D, E.

**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F, G.

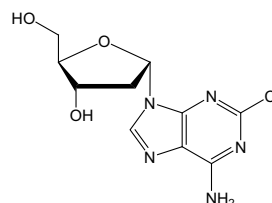


A. R =  $NH_2$ : 9-(2-Дезокси-β-D-эритро-пентофуранозил)-9H-пурин-2,6-диамин.

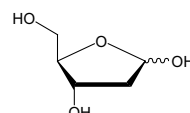
B. R =  $OCH_3$ : 9-(2-Дезокси-β-D-эритро-пентофуранозил)-2-метокси-9H-пурин-6-амин.



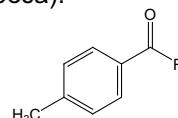
C. 2-Хлор-7H-пурин-6-амин (2-хлораденин).



D. 2-Хлор-9-(2-дезоксид-α-D-эритро-пентофуранозил)-9H-пурин-6-амин.



E. 2-Дезокси-D-эритро-пентофураноза (2-дезоксид-D-рибоза).



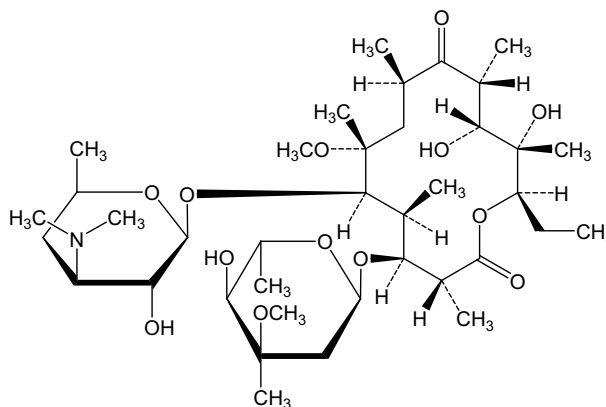
F. R =  $NH_2$ : 4-Метилбензамид.

G. R =  $OCH_3$ : Метил-4-метилбензоат.

## КЛАРИТРОМИЦИН

*Clarithromycinum*

**CLARITHROMYCIN**



$C_{38}H_{69}NO_{13}$

М.м. 748

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кларитромицин содержит не менее 96,0% и не более 102,0% (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибо-гексопиранозил)-окси]-14-этил-12,13-дигидрокси-7-метокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)-β-D-ксило-гексопиранозил]-окси]оксациклотетрадекан-2,10-диона (6-О-метилэритромицин А) в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и в метилхлориде, малорастворим в метаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО кларитромицина # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в метилхлориде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным или по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>7</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -94 до -102 в пересчете на безводное вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора *S*.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 75,0 мг испытуемого образца растворяют в 25 мл ацетонитрила *P*1 и доводят водой *P* до объема 50,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 75,0 мг ФСО кларитромицина растворяют в 25 мл ацетонитрила *P*1 и доводят водой *P* до объема 50,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 5,0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью из равных объемов ацетонитрила *P*1 и воды *P* до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (c).* 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят смесью из равных объемов ацетонитрила *P*1 и воды *P* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (d).* 15,0 мг ФСО кларитромицина для идентификации пиков растворяют в 5,0 мл ацетонитрила *P*1 и доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

*Контрольный раствор.* 25,0 мл ацетонитрила *P*1 доводят водой *P* до объема 50,0 мл и перемешивают.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 3,5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 4,76 г/л калия дигидрофосфата *P*, доведенный кислотой фосфорной разведенной *P* или раствором 45 г/л калия гидроксида *P* до pH 4,4, и профильтрованный через фильтрационный комплект C18;

– подвижная фаза В: ацетонитрил *P*1;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—32	75 → 40	25 → 60
32—34	40	60
34—36	40 → 75	60 → 25
36—42	75	25

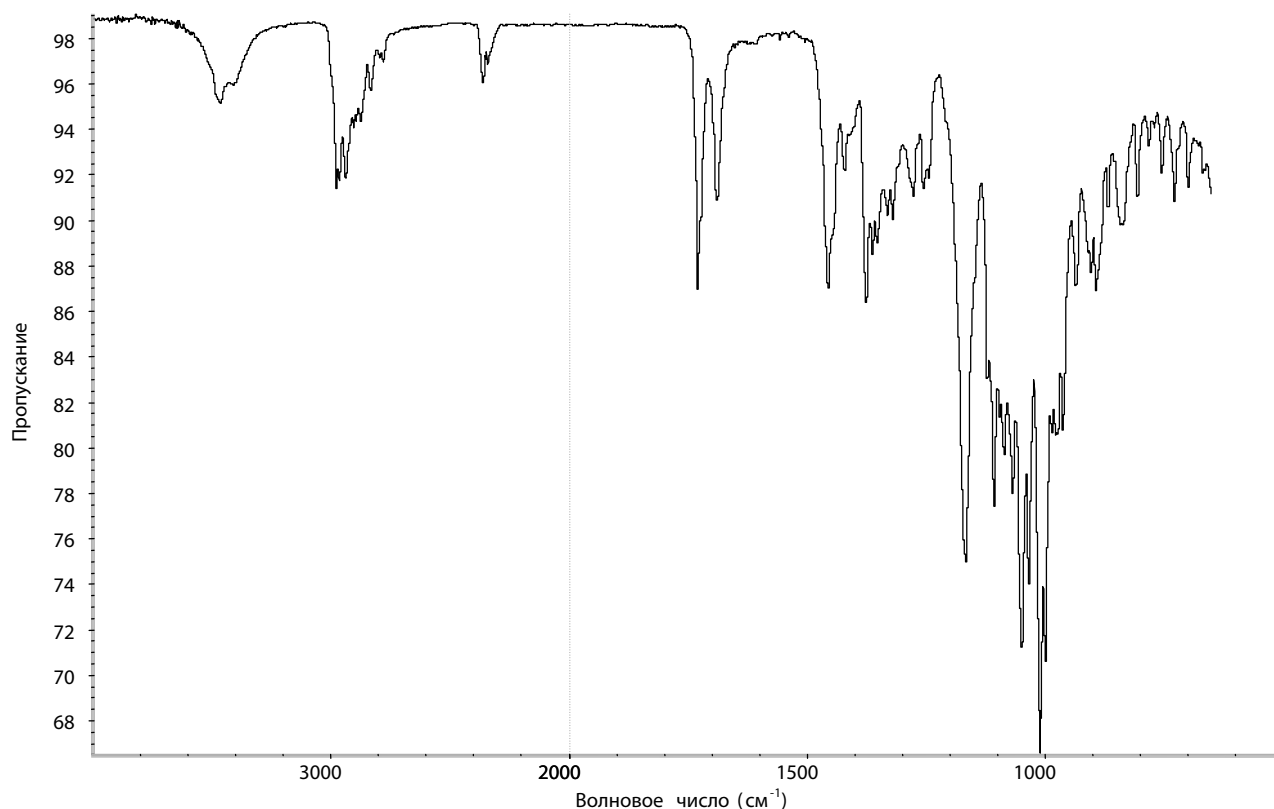


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кларитромицина.

— скорость подвижной фазы: 1,1 мл/мин;  
 — температура: 40°C;  
 — спектрофотометрический детектор, длина волны 205 нм;  
 — объем вводимой пробы: по 10 мкл контрольного раствора, испытуемого раствора, растворов сравнения (b), (c) и (d).

**Относительное удерживание** (по отношению к кларитромицину; время удерживания — около 11 мин): примесь I — около 0,38; примесь A — около 0,42; примесь J — около 0,63; примесь L — около 0,74; примесь B — около 0,79; примесь M — около 0,81; примесь C — около 0,89; примесь D — около 0,96; примесь N — около 1,15; примесь E — около 1,27; примесь F — около 1,33; примесь P — около 1,35; примесь O — около 1,41; примесь K — около 1,59; примесь G — около 1,72; примесь H — около 1,82.

**Пригодность хроматографической системы:**

— **фактор асимметрии:** не более 1,7, рассчитанный для пика кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (b);

— **коэффициент разделения пиков:** не менее 3,0 ( $H_p$  — высота пика примеси D относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси D и кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (d)).

**Идентификация пиков примесей:** используют хроматограмму, прилагаемую к ФСО кларитромицина для идентификации пиков.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси G — 0,27; для примеси H — 0,15):

— **любая примесь** (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, соответствующего примеси, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c); площади не более четырех из таких пиков могут превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,4%);

— **сумма примесей** (не более 3,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 7-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,1%) и пики, выходящие до пика примеси I и после пика примеси H.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод B). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси вода P — диоксан P (15:85, об/об) и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), полученного путем разведения эталонно-

го раствора свинца (100 ppm Pb) P смесью вода P — диоксан P (15:85, об/об).

**Вода** (2.5.12). Не более 2,0%. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,2%. Определение проводят из 0,5 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кларитромицин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 2 проводят из разведения 1:10. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к кларитромицину штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

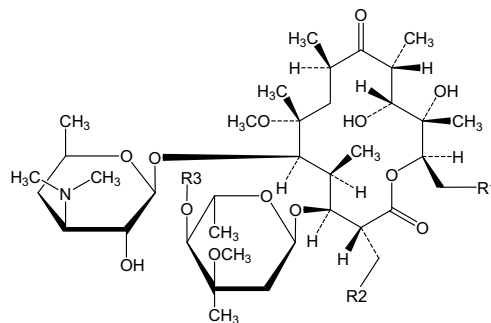
Содержание  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  рассчитывают в процентах.

## ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## ПРИМЕСИ

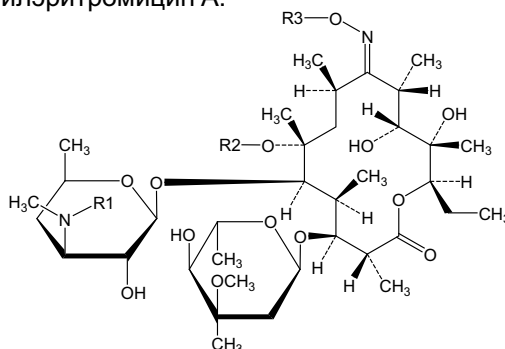
**Специфицированные примеси:** A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P.



A. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = OH, R3 = H: 2-Деметил-2-(гидроксиметил)-6-О-метилэритромицин А (кларитромицин F).

B. R1 = R2 = R3 = H: 6-О-Метил-15-норэритромицин А.

P. R1 = R3 = CH<sub>3</sub>, R2 = H: 4',6-Ди-О-метилэритромицин А.

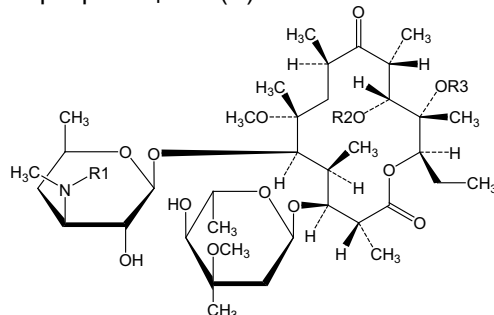


C. R1 = R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = H: 6-О-Метил-эритромицин А (Е)-9-оксим.

G. R1=R2=R3=CH<sub>3</sub>: 6-О-Метилэритромицин А (Е)-9-(О-метилоксим).

J. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H: Эритромицин А (Е)-9-оксим.

M. R1 = R3 = H, R2 = CH<sub>3</sub>: 3''-N-Деметил-6-О-метилэритромицин А (Е)-9-оксим.

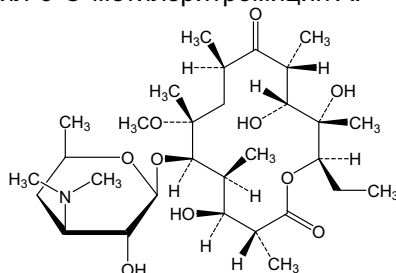


D. R1 = R2 = R3 = H: 3''-N-Деметил-6-О-метилэритромицин А.

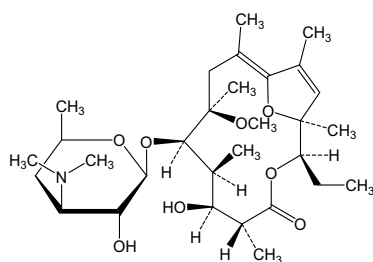
E. R1 = R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = H: 6,11-Ди-О-метилэритромицин А.

F. R1 = R3 = CH<sub>3</sub>, R2 = H: 6,12-Ди-О-метилэритромицин А.

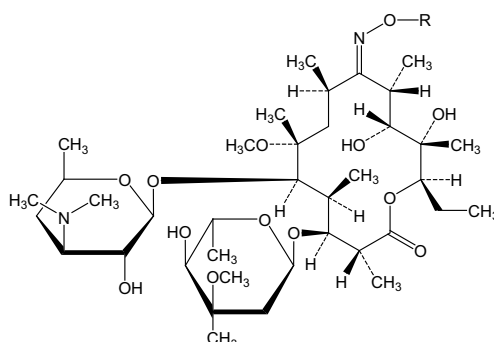
H. R1 = CHO, R2 = R3 = H: 3''-N-Деметил-3'-N-формил-6-О-метилэритромицин А.



I. 3-О-Декладинозил-6-О-метилэритромицин А.

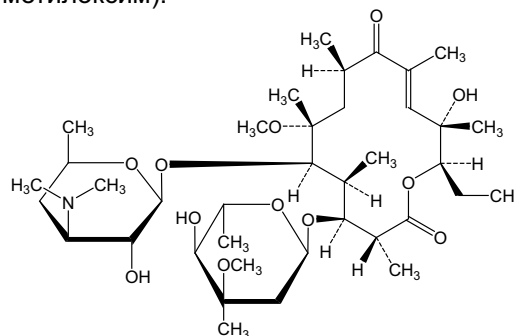


K. (1S,2R,5R,6S,7S,8R,9R,11Z)-2-Этил-6-гидрокси-9-метокси-1,5,7,9,11,13-гексаметил-8-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)-β-D-ксило-гексопиранозил]окси]-3,15-диоксабицикло[10.2.1]-пентадека-11,13-диен-4-он (3-О-декладинозил-8,9:10,11-диангидро-6-О-метилэритромицин А-9,12-гемикетал).



L. R = H: 6-О-Метилэритромицин А (Z)-9-оксим.

O. R = CH<sub>3</sub>: 6-О-Метилэритромицин А (Z)-9-(О-метилоксим).

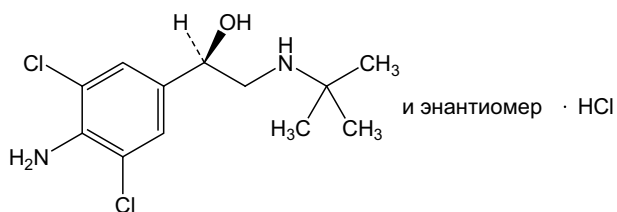


N. (10E)-10,11-Дидегидро-11-деокси-6-О-метилэритромицин А.

## КЛЕНБУТЕРОЛА ГИДРОХЛОРИД

*Clenbuteroli hydrochloridum*

**CLENBUTEROL HYDROCHLORIDE**



C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O · HCl

М.м. 313,7

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кленбутерола гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (1R)-1-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-[(1,1-диметилэтил)-амино]этанола гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде и в 96% спирте, мало-растворим в ацетоне.

Температура плавления: около 173°C с разложением.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО кленбутерола гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл метанола Р.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО кленбутерола гидрохлорида растворяют в 10 мл метанола Р.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$   $P$ .

**Подвижная фаза:** раствор аммиака  $P$  — этанол  $P$  — толуол  $P$  (0,15:10:15, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 10 г/л натрия нитрита  $P$  в 1 М растворе кислоты хлористоводородной. Через 10 мин пластинку погружают в раствор 4 г/л нафтилэтилендиамина дигидрохлорида  $P$  в метаноле  $P$  и высушивают на воздухе.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида,  $P$ .

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее окраски эталона  $Y(J)_6$ .

**pH** (2.2.3). От 5,0 до 7,0. Измеряют pH раствора S.

**Оптическое вращение** (2.2.7). От  $-0,10^\circ$  до  $+0,10^\circ$ . 0,30 г испытуемого образца растворяют в

воде  $P$ , доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем и, при необходимости, фильтруют.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 100,0 мг испытуемого образца диспергируют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 0,1 мл испытуемого раствора доводят водой  $P$  до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 5 мг ФСО кленбутерола примеси В растворяют в 10 мл подвижной фазы, прибавляют 2,5 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

— колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии  $P$  с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза: смешивают 200 объемов ацетонитрила  $P$ , 200 объемов метанола  $P$  и 600 объемов раствора, приготовленного следующим образом: 3,0 г натрия декансульфоната  $P$  и 5,0 г калия дигидрофосфата  $P$  растворяют в 900 мл воды  $P$ , доводят кислотой фосфорной разведенной  $P$  до pH 3,0 и доводят водой  $P$  до объема 1000 мл;

— скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

— температура:  $40^\circ\text{C}$ ;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

— объем вводимой пробы: 5 мкл;

— время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания кленбутерола.

**Время удерживания:** кленбутерол — около 29 мин.

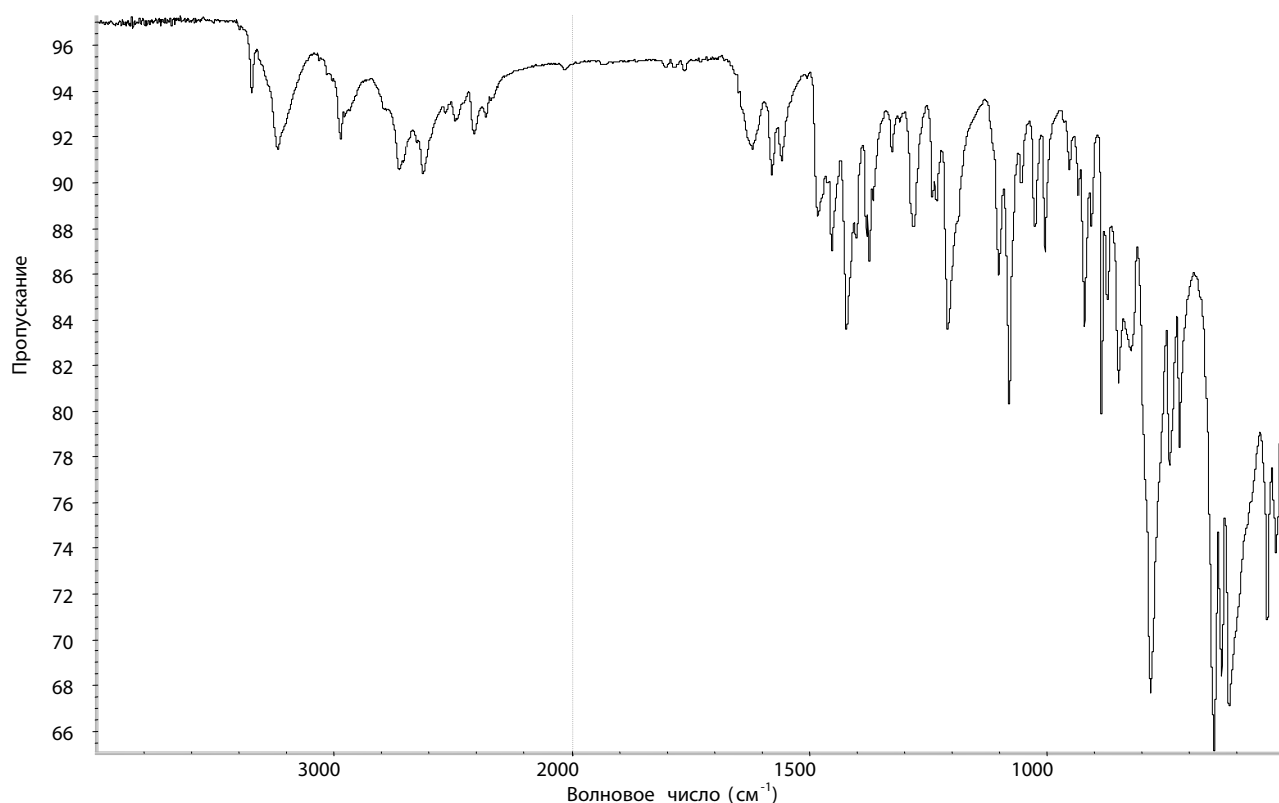


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кленбутерола гидрохлорида.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 4,0 между пиками примеси В и кленбутерола.

Предельное содержание примесей:

– примеси А, В, С, D, E, F (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D, E и F, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E и F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05%).

**Вода** (2.5.12). Не более 1,0%. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кленбутерола гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96% спирта Р, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

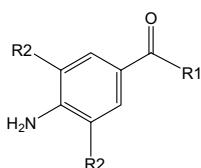
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 31,37 мг  $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F.



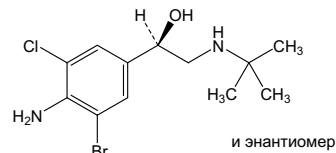
А. R1 = H, R2 = Cl: 4-Амино-3,5-дихлорбензальдегид.

В. R1 =  $CH_2-NH-C(CH_3)_3$ , R2 = Cl: 1-(4-Амино-3,5-дихлорфенил)-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-этанол.

С. R1 =  $CH_3$ , R2 = Cl: 1-(4-Амино-3,5-дихлорфенил)этанол.

Д. R1 =  $CH_3$ , R2 = H: 1-(4-Аминофенил)-этанол.

Е. R1 =  $CH_2Br$ , R2 = Cl: 1-(4-Амино-3,5-дихлорфенил)-2-бромэтанол.

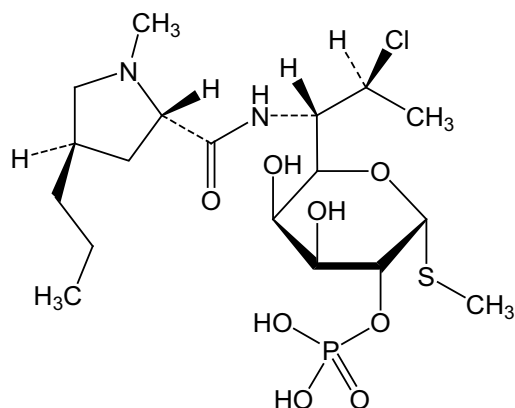


Ф. (1R)-1-(4-Амино-3-бром-5-хлорфенил)-2-[(1,1-диметилэтил)амино]этанол.

## КЛИНДАМИЦИНА ФОСФАТ

*Clindamycini phosphas*

**CLINDAMYCIN PHOSPHATE**



$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$

М.м. 505,0

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Клиндамицина фосфат содержит не менее 95,0% и не более 102,0% метил-7-хлор-6,7,8-тридеокси-6-[[[(2S,4R)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-ил]карбонил]амино]-1-тио-L-трео-α-D-галактопиранозид-2-дигидрофосфата в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Слегка гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** в одну центрифужную пробирку помещают 50 мг испытуемого образца, в другую — 50 мг *ФСО клиндамицина фосфата*. В каждую пробирку прибавляют 0,2 мл *воды Р* и нагревают до полного растворения. Выпаривают при пониженном давлении досуха и сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 2 ч. Из полученных остатков готовят диски с *калия бромидом Р*.

**Сравнение:** *ФСО клиндамицина фосфата*.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 20 мг *ФСО клиндамицина фосфата* растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 10 мг *ФСО линкомицина гидрохлорида* растворяют в 5 мл раствора сравнения (а).

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем *силикагеля Н Р*.

**Подвижная фаза:** *кислота уксусная ледяная Р* — *вода Р* — *бутанол Р* (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 12 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре от 100°C до 105°C в течение 30 мин.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 1 г/л *калия перманганата Р*.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, нагревают на водяной бане в течение 3 мин, прибавляют 4 мл *раствора натрия карбоната Р* и 1 мл *раствора 20 г/л натрия нитропруссиды Р*. Аналогично готовят раствор сравнения, используя *ФСО клиндамицина фосфата* вместо испытуемого образца. Окраска испытуемого раствора соответствует окраске раствора сравнения.

**Д.** К 0,1 г испытуемого образца прибавляют смесь из 5 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р* и 5 мл *воды Р* и кипятят с обратным холодильником в течение 90 мин. Охлаждают, прибавляют 5 мл *кислоты азотной Р* и экстрагируют тремя порциями, по 15 мл каждая, *метиленхлорида Р*. Нижний слой отбрасывают, верхний слой фильтруют через бумажный фильтр. Фильтрат дает реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* (при необходимости при слабом нагревании). Охлаждают и доводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до объема 25,0 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 3,5 до 4,5. 5,0 мл раствора S доводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до объема 20 мл.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +115 до +130 в пересчете на безводное вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 75,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 75,0 мг *ФСО клиндамицина фосфата* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5,0 мг *ФСО линкомицина гидрохлорида* (примесь А) и 15,0 мг *ФСО клиндамицина гидрохлорида* (примесь Е) растворяют в 5,0 мл раствора сравнения (а) и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц от 5 мкм до 10 мкм;

– подвижная фаза: 200 мл *ацетонитрила Р1* смешивают с 800 мл *раствора 13,6 г/л калия дигидрофосфата Р*, предварительно доведенного до pH 2,5 *кислотой фосфорной Р*;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (с);

– время хроматографирования: время удерживания примеси Е.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 6,0 между пиком *клиндамицина фосфата* (второй пик) и пиком примеси Е (третий пик); при необходимости изменяют концентрацию *ацетонитрила* в подвижной фазе;



– *фактор асимметрии*: не более 1,5 для пика клиндамицина фосфата;

– *пик примеси А* (первый пик) должен быть полностью разделен с пиком растворителя.

*Предельное содержание примесей*:

– *любая примесь* (не более 2,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика растворителя, не должна превышать 2,5-кратную площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора сравнения (с) (2,5%);

– *сумма примесей* (не более 4,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика растворителя, не должна превышать 4-кратную площадь пика клиндамицина фосфата на хроматограмме раствора сравнения (с) (4,0%).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,1%).

**Вода** (2.5.12). Не более 6,0%. Определение проводят из 0,250 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,6 ЕД/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дополнительной процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Клиндамицина фосфат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 8 проводят методом мембранной фильтрации, на питательные среды № 2 и № 11 — из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в разделе «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

*Объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (а):

– *относительное стандартное отклонение*: не более 1,0% для площади пика клиндамицина фосфата при шести повторных вводах (при необходимости изменяют условия хроматографирования).

Содержание  $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$  рассчитывают в процентах с учетом содержания клиндамицина фосфата в *ФСО клиндамицина фосфата*.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 30°C.

Стерильная субстанция — в стерильном, воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

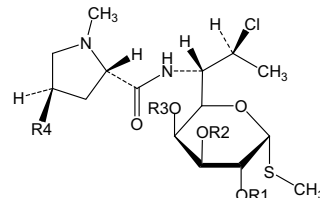
#### МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

– субстанция не содержит бактериальных эндотоксинов.

#### ПРИМЕСИ

А. Линкомицин.



В.  $R_1 = PO_3H_2$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = C_2H_5$ : (Клиндамицин В)-2-дигидрофосфат.

С.  $R_1 = R_3 = H$ ,  $R_2 = PO_3H_2$ ,  $R_4 = C_3H_7$ : Клиндамицин-3-дигидрофосфат.

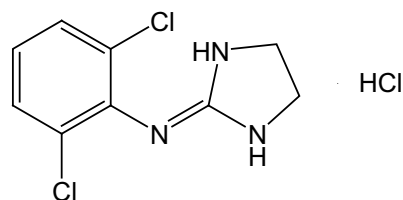
Д.  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = PO_3H_2$ ,  $R_4 = C_3H_7$ : Клиндамицин-4-дигидрофосфат.

Е.  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = C_3H_7$ : Клиндамицин.

### КЛОНИДИНА ГИДРОХЛОРИД (# КЛОФЕЛИН)

*Clonidini hydrochloridum*

**CLONIDINE HYDROCHLORIDE**



$C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$

М.м. 266,6

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Клонидина гидрохлорид содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 2,6-дихлор-N-(имидазолин-2-илиден)анилина в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде и в этаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация*: В, Д.

*Вторая идентификация*: А, С, Д.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор*. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Диапазон длин волн*: от 245 нм до 350 нм.

*Максимумы поглощения*: при 272 нм и при 279 нм.

Точка перегиба: при 265 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме:

— при 272 нм — около 18;

— при 279 нм — около 16.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

# *Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО клонидина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 5 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *Р* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 5 мг ФСО клонидина гидрохлорида растворяют в метаноле *Р* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Г Р*.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная *Р* — бутанол *Р* — вода *Р* (10:40:50, об/об/об); выдерживают до расслоения, верхний слой фильтруют и полученный фильтрат используют в качестве подвижной фазы.

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором калия йодовисмутата *Р2*, высушивают на воздухе в течение 1 ч, снова опрыскивают раствором калия йодовисмутата *Р2* и немедленно опрыскивают раствором 50 г/л натрия нитрита *Р*.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_7$ .

**pH** (2.2.3). От 4,0 до 5,0. Измеряют pH раствора *S*.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе *A* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой *A* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой *A* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5 мг ФСО клонидина примеси *B* растворяют в 2 мл ацетонитрила *Р* и доводят подвижной фазой *A* до объема 5 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл ис-

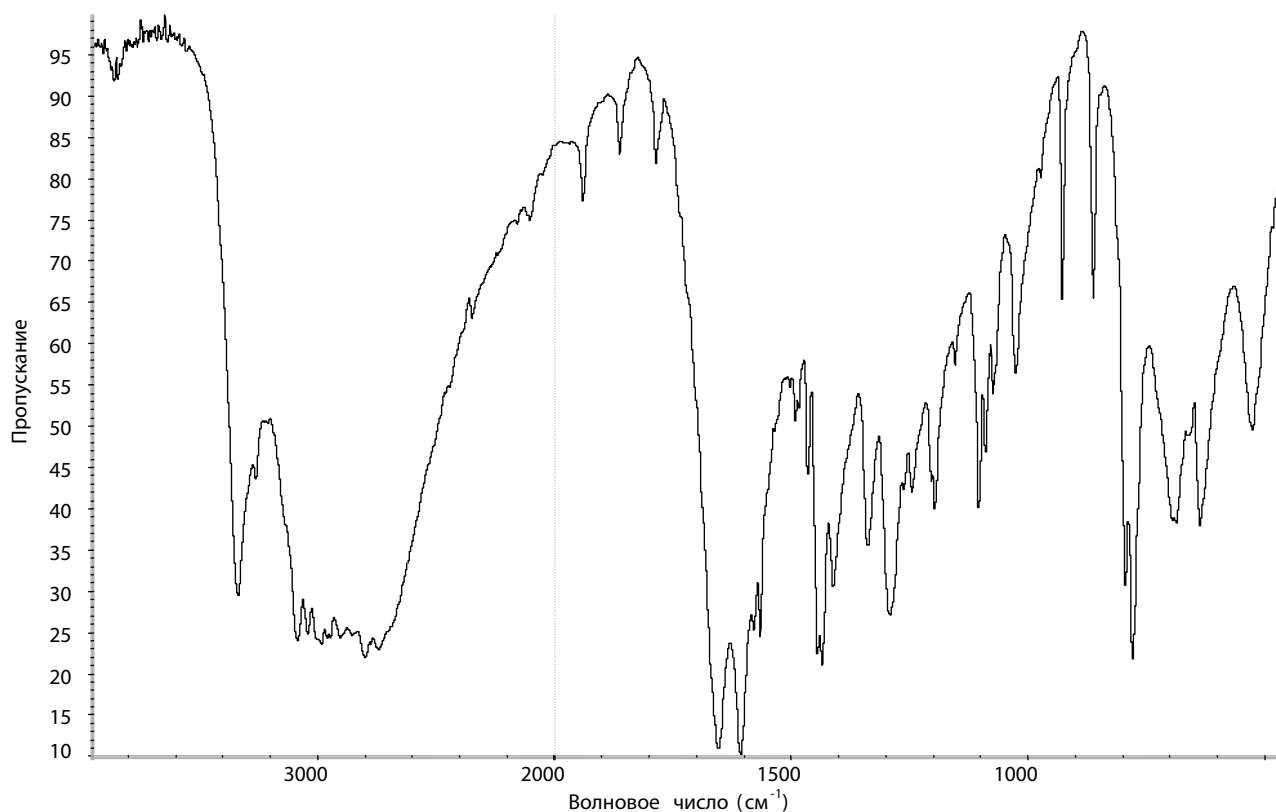


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО клонидина гидрохлорида в дисках с калия бромидом *Р*.

пытуемого раствора и доводят подвижной фазой А до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,0 мм, заполненная силикагелем пропилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 4 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 1000 мл воды Р и доводят до pH 4,0 кислотой фосфорной Р;

– подвижная фаза В: подвижная фаза А — ацетонитрил Р1 (25:75, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0	90	10
0—15	90 → 30	10 → 70
15—15,1	30 → 90	70 → 10
15,1—20	90	10

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 5 мкл.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 5 между пиками клонидина и примеси В.

Предельное содержание примесей:

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Клонидина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

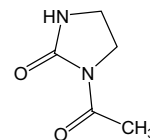
## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 70 мл 96% спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида этанольным потенциометрически (2.2.20).

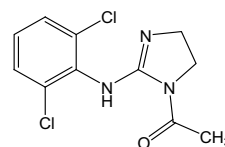
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного Р соответствует 26,66 мг  $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ .

## ПРИМЕСИ

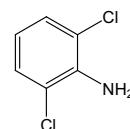
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, В, С.



А. 1-Ацетилимидазолидин-2-он.



В. 1-Ацетил-2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-4,5-дигидро-1H-имидазол.

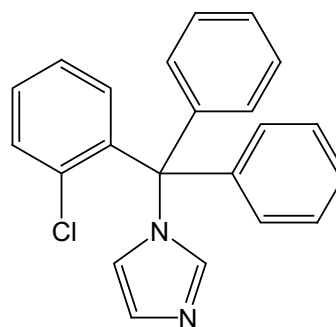


С. 2,6-Дихлоранилин.

## КЛОТРИМАЗОЛ

*Clotrimazolum*

**CLOTTRIMAZOLE**



$C_{22}H_{17}ClN_2$

М.м. 344,8

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Клотримазол содержит не менее 98,5 % и не более 100,5 % 1-[(2-хлорфенил)дифенилметил]-1*H*-имидазола в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или бледно-желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и в метилхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *B*.

Вторая идентификация: *A*, *C*, *D*.

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 141 °C до 145 °C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО клотримазола # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «(2-Хлорфенил)дифенилметанол» до опрыскивания в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора (*b*) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (*a*).

**D.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты серной *P*. Образуется бледно-желтый раствор. К полученному раствору прибавляют 10 мг ртути (II) оксида *P*, 20 мг натрия нитрита *P* и выдерживают при периодическом

встряхивании. Появляется оранжевое окрашивание, постепенно переходящее в оранжево-коричневое.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**(2-Хлорфенил)дифенилметанол.** Не более 0,2 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (a).** 0,50 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (*a*) доводят 96 % спиртом *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (a).** 50 мг ФСО клотримазола растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 10 мг ФСО (2-хлорфенил)дифенилметанола растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 10 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> *P*.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный *P*1 — пропанол *P* — толуол *P* (0,5:10:90, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

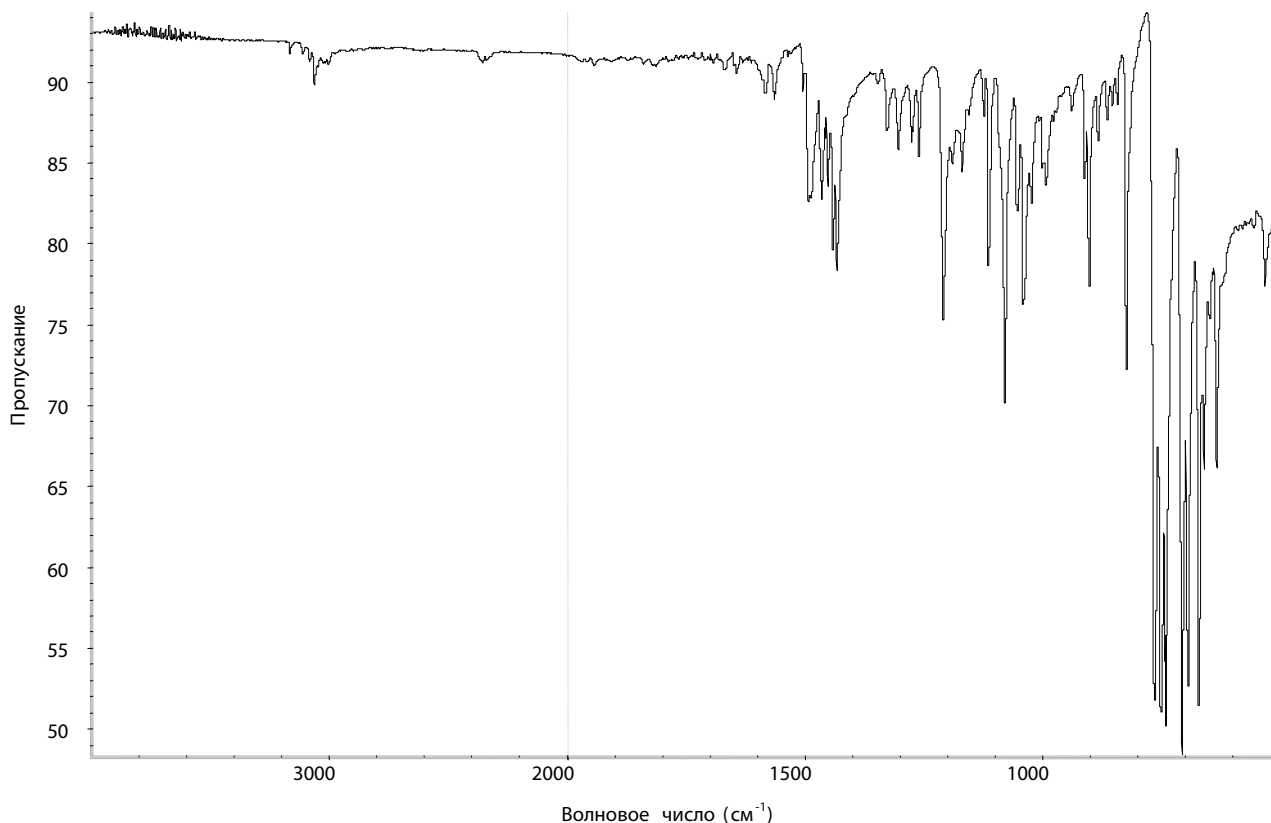


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО клотримазола.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают 10 % (об/об) раствором *кислоты серной Р* в 96 % спирте *Р* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 30 мин.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора (а) пятно, соответствующее (2-хлорфенил)дифенилметанолу, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Имидазол.** Не более 0,2 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 10 мг имидазола *Р* растворяют в 96 % спирте *Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *Р* до объема 10 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Г Р*.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный *Р1* — пропанол *Р* — толуол *Р* (0,5:10:90, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Обработка хлором:** на дно хроматографической камеры помещают выпарительную чашку, содержащую смесь *кислота хлористоводородная Р1* — вода *Р* — раствор 15 г/л калия перманганата *Р* (1:1:2, об/об/об). Камеру закрывают и выдерживают в течение 15 мин. Высушенную пластинку выдерживают в закрытой камере в парах хлора в течение 5 мин. Затем пластинку обрабатывают струей холодного воздуха до удаления избытка хлора (пластинка ниже точек нанесения растворов не должна окрашиваться в синий цвет от прибавления капли раствора калия йодида и крахмала *Р*).

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором калия йодида и крахмала *Р*.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее имидазолу, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Клотримазол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 прово-

дят из разведения 1:10. Посев на питательную среду № 2 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к клотримазолу штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 80 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* до перехода окраски от коричневатой-желтой до зеленой, используя в качестве индикатора 0,3 мл раствора нафтолбензеина *Р*.

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 34,48 мг  $C_{22}H_{17}ClN_2$ .

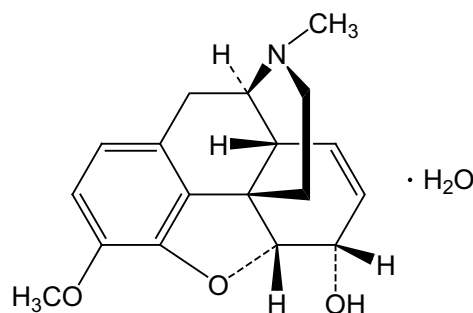
#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### КОДЕИН

Codeinum

CODEINE



$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$

М.м. 317,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кодеин содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ола в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Растворим в кипящей воде, легко растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, С.

*Вторая идентификация:* А, В, D, E.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 155°C до 159°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

**Испытуемый раствор.** К 2,0 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 50 мл воды *Р*, 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой *Р* до объема 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 250 нм до 350 нм.

Максимум поглощения: обнаруживается только один максимум при 284 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме: около 50 в пересчете на сухое вещество.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** высушенная субстанция в дисках с калия бромидом *P*.

**Сравнение:** ФСО кодеина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**Д.** К 10 мг испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты серной *P*, 0,05 мл раствора железа (III) хлорида *P2* и нагревают на водяной бане. Появляется синее окрашивание. Прибавляют 0,05 мл кислоты азотной *P*. Окрашивание раствора изменяется на красное.

**Е.** Испытуемый образец дает реакцию на алкалоиды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 50 мг испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -142 до -146 в пересчете на сухое вещество. 0,50 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца и 0,100 г натрия октансульфоната *P* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мг ФСО кодеина примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (c).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** К 0,25 мл испытуемого раствора прибавляют 2,5 мл раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 1,08 г натрия октансульфоната *P* растворяют в смеси из 20 мл кислоты уксусной ледяной *P* и 250 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 1000 мл;

– скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 245 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 10-кратное время удерживания кодеина.

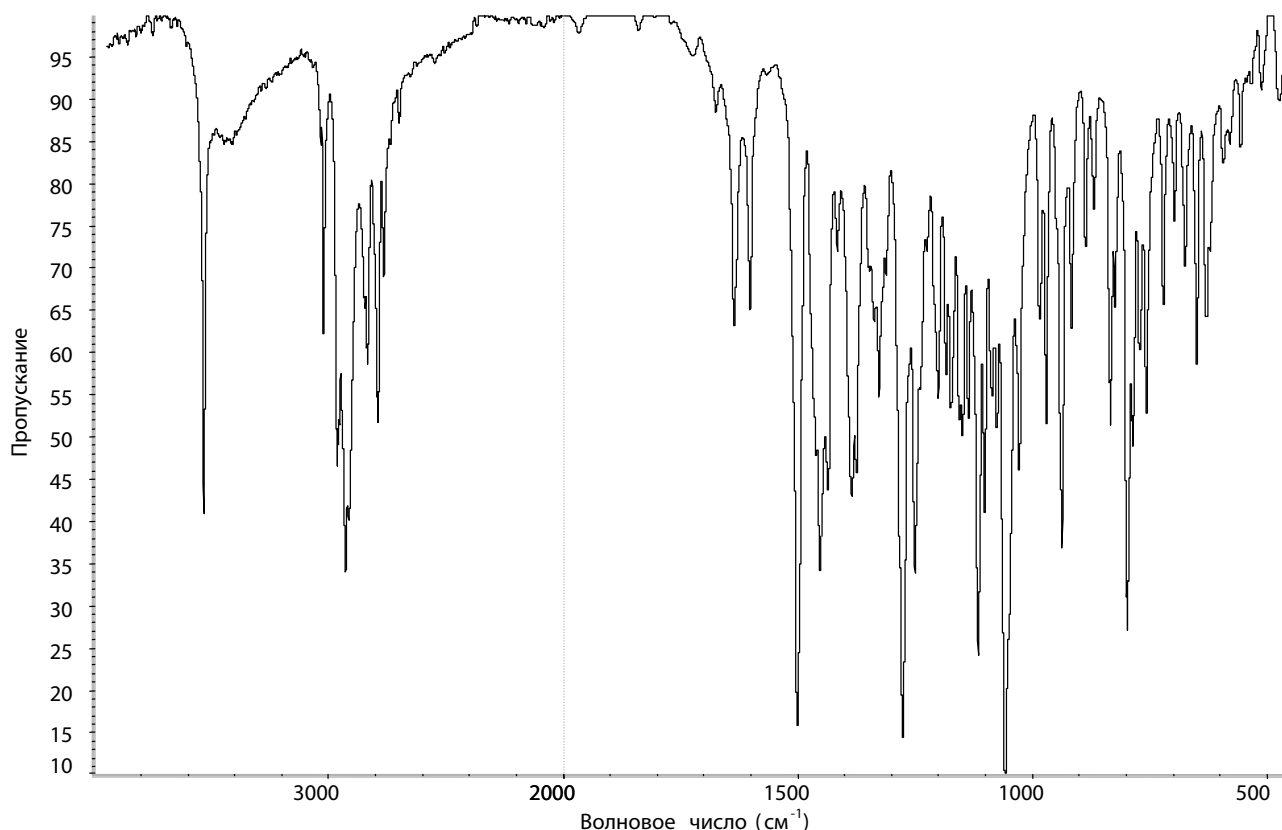


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кодеина в дисках с калия бромидом *P*.

**Относительное удерживание** (по отношению к кодеину; время удерживания — около 6 мин): примесь В — около 0,6; примесь Е — около 0,7; примесь А — около 2,0; примесь С — около 2,3; примесь D — около 3,6.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (d):

– **разрешение:** не менее 3 между пиками кодеина и примеси А.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 0,25):

– **примесь А** (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **примеси В, С, D, Е** (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В, С, D и Е, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– **любая другая примесь** (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– **сумма примесей, кроме примеси А** (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 4,0% и не более 6,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кодеин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в кислоте уксусной безводной Р, прибавляют 20 мл диоксана Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 29,94 мг  $C_{18}H_{21}NO_3$ .

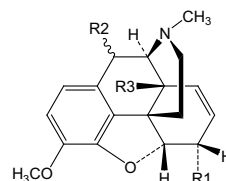
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** А, В, С, D, Е.

**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F, G.

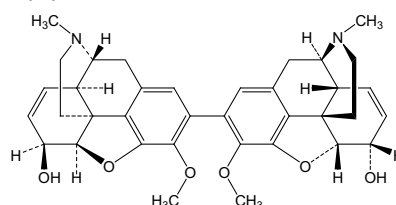


А. R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3,6α-диметокси-17-метилморфинан (метилкодеин).

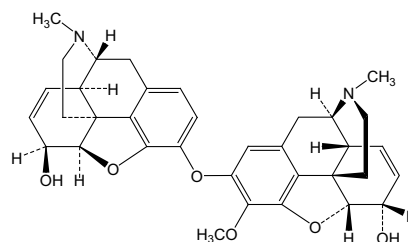
Е. R1 = R2 = OH, R3 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α,10-диол.

F. R1 = R3 = OH, R2 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α,14-диол.

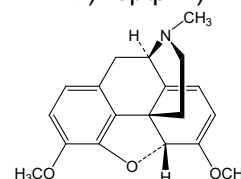
В. Морфин.



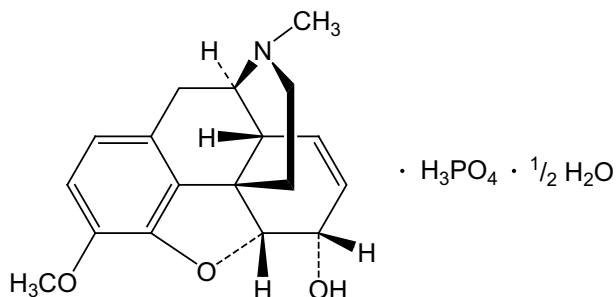
С. 7,7',8,8'-Тетрадегидро-4,5α:4',5'α-диэпокси-3,3'-диметокси-17,17'-диметил-2,2'-биморфинан-6α,6'α-диол (димер кодеина).



D. 7,8-Дидегидро-2-[(7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-6α-гидрокси-17-метилморфинан-3-ил)окси]-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ол (3-О-(кодеин-2-ил)морфин).



G. 6,7,8,14-Тетрадегидро-4,5α-эпокси-3,6-диметокси-17-метилморфинан (тебаин).

**КОДЕИНА ФОСФАТ ГЕМИГИДРАТ***Codeini phosphas hemihydricus***CODEINE PHOSPHATE HEMIHYDRATE****C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · ½H<sub>2</sub>O****М.м. 406,4****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Кодеина фосфат гемигидрат содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ола фосфата в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок либо мелкие бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, малорастворим или очень мало растворим в 96 % спирте.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

*Первая идентификация:* В, Е, F.

*Вторая идентификация:* А, С, D, Е, F, G.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 1,0 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 25 мл воды Р, 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой Р до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 250 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* обнаруживается только один максимум при 284 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* около 38 в пересчете на сухое вещество.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* 0,20 г испытуемого образца растворяют в 4 мл воды Р, прибавляют 1 мл смеси из равных объемов раствора натрия гидроксида концентрированного Р и воды Р, инициализируют кристаллизацию, протирая внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой, и охлаждают в ледяной бане. Полученный осадок промывают водой Р и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Сухой остаток используют для приготовления дисков с калия бромидом Р.

*Сравнение:* эталонный спектр кодеина по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в 4 мл воды Р, прибавляют 1 мл смеси из равных объемов раствора натрия гидроксида концентрированного Р и воды Р, инициализируют кристаллизацию, протирая внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой, и охлаждают в ледяной бане. Полученный осадок промывают водой Р и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 155°C до 159°C.

**Д.** К 10 мг испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты серной Р, 0,05 мл раствора железа (III) хлорида Р2 и нагревают на водяной бане. Появляется синее окрашивание. Прибавляют 0,05 мл кислоты азотной Р. Окрашивание раствора изменяется на красное.

**Е.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**Ф.** Раствор S дает реакцию (а) на фосфаты (2.3.1).

**Г.** Испытуемый образец дает реакцию на алкалоиды (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**рН** (2.2.3). От 4,0 до 5,0. Измеряют рН раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -98 до -102 в пересчете на сухое вещество. 5,0 мл раствора S доводят водой Р до объема 10,0 мл.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца и 0,100 г натрия октансульфоната Р растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 5,0 мг ФСО кодеина примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (д).* К 0,25 мл испытуемого раствора прибавляют 2,5 мл раствора сравнения (а).

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 1,08 г натрия октансульфоната Р растворяют в смеси из 20 мл кис-



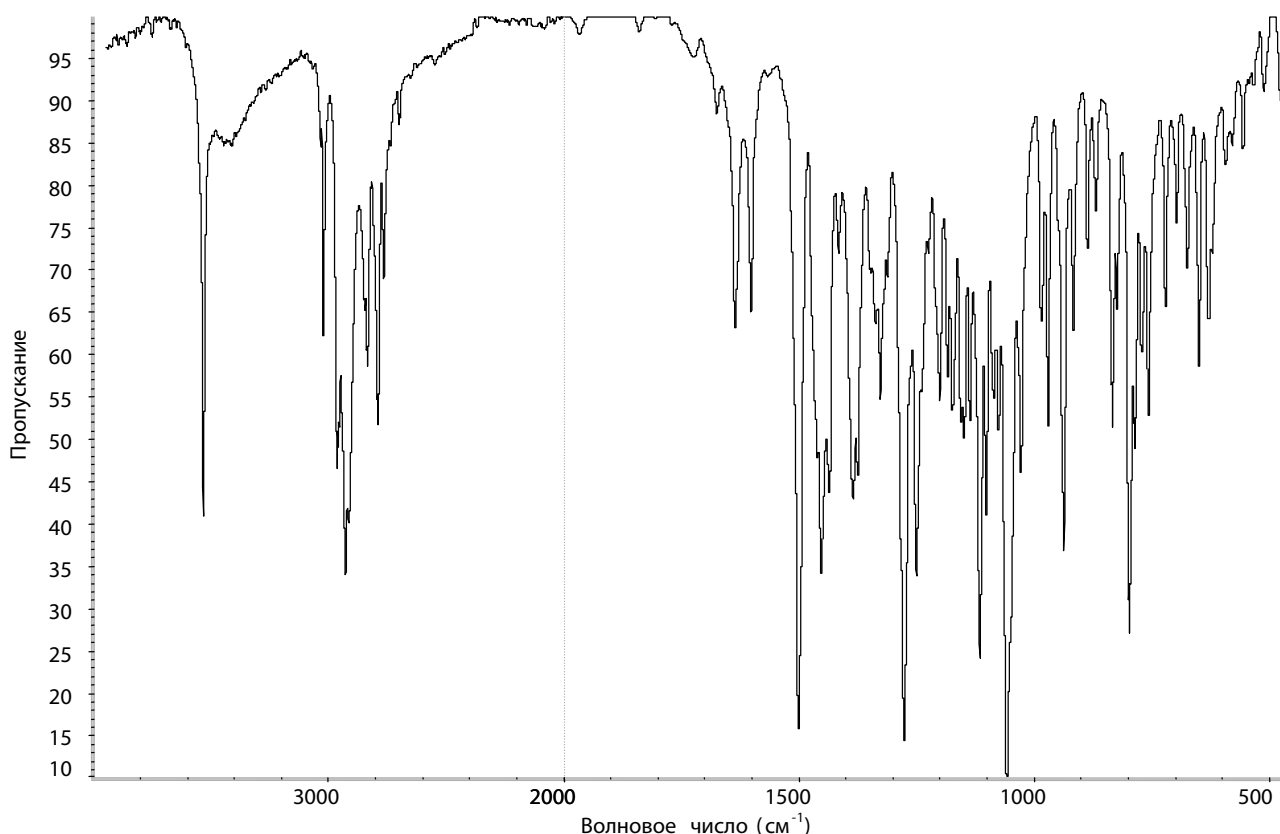


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кодеина в дисках с калия бромидом Р.

лоты уксусной ледяной Р и 250 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

- скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 245 нм;

- объем вводимой пробы: 10 мкл;
- время хроматографирования: 10-кратное время удерживания кодеина.

Относительное удерживание (по отношению к кодеину; время удерживания — около 6 мин): примесь В — около 0,6; примесь Е — около 0,7; примесь А — около 2,0; примесь С — около 2,3; примесь D — около 3,6.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

- разрешение: не менее 3 между пиками кодеина и примеси А.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 0,25):

- примесь А (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- примеси В, С, D, Е (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В, С, D и Е, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

- любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь

любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

- сумма примесей, кроме примеси А (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,05%).

**Сульфаты (2.4.13).** Не более 0,1%. 5 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 20 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не менее 1,5% и не более 3,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Кодеина фосфат гемигидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,350 г испытуемого образца растворяют в смеси из 10 мл кислоты уксусной безводной Р и 20 мл диоксана Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора

тора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 39,74 мг  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$ .

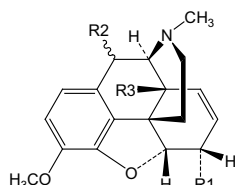
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.*

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F, G.

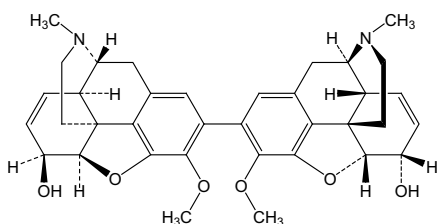


A. R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3,6α-диметокси-17-метилморфинан (метилкодеин).

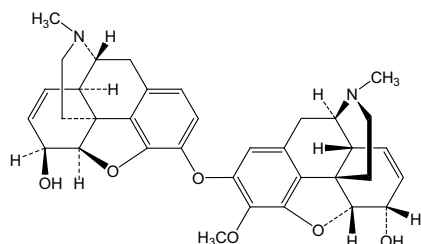
E. R1 = R2 = OH, R3 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α,10-диол.

F. R1 = R3 = OH, R2 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α,14-диол.

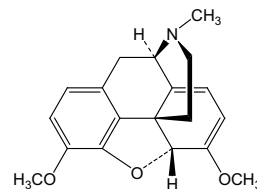
B. Морфин.



C. 7,7',8,8'-Тетрадегидро-4,5α:4',5'α-диэпокси-3,3'-диметокси-17,17'-диметил-2,2'-биморфинан-6α,6'α-диол (димер кодеина).



D. 7,8-Дидегидро-2-[(7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-6α-гидрокси-17-метилморфинан-3-ил)окси]-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ол (3-О-(кодеин-2-ил)морфин).

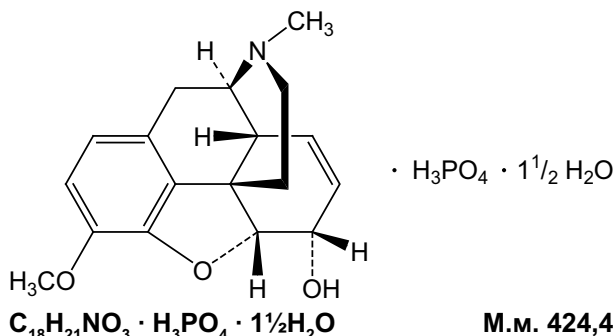


G. 6,7,8,14-Тетрадегидро-4,5α-эпокси-3,6-диметокси-17-метилморфинан (тебаин).

## КОДЕИНА ФОСФАТ СЕСКВИГИДРАТ

*Codeini phosphas sesquihydricus*

**CODEINE PHOSPHATE SESQUIHYDRATE**



#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кодеина фосфат сесквигидрат содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ола фосфата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо мелкие бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: В, Е, F.*

*Вторая идентификация: А, С, D, E, F, G.*

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 1,0 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 25 мл воды Р, 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой Р до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 250 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* обнаруживается только один максимум при 284 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* около 38 в пересчете на сухое вещество.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* 0,20 г испытуемого образца растворяют в 4 мл воды Р, прибавляют 1 мл смеси

из равных объемов раствора натрия гидроксида концентрированного *P* и воды *P*, инициализируют кристаллизацию, протирая внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой, и охлаждают в ледяной бане. Полученный осадок промывают водой *P* и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Сухой остаток используют для приготовления дисков с калия бромидом *P*.

**Сравнение:** эталонный спектр кодеина по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в 4 мл воды *P*, прибавляют 1 мл смеси из равных объемов раствора натрия гидроксида концентрированного *P* и воды *P*, инициализируют кристаллизацию, протирая внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой, и охлаждают в ледяной бане. Полученный осадок промывают водой *P* и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 155°C до 159°C.

**Д.** К 10 мг испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты серной *P*, 0,05 мл раствора железа (III) хлорида *P2* и нагревают на водяной бане. Появляется синее окрашивание. Прибавляют 0,05 мл кислоты азотной *P*. Окрашивание раствора изменяется на красное.

**Е.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**Ф.** Раствор *S* дает реакцию (а) на фосфаты (2.3.1).

**Г.** Испытуемый образец дает реакцию на алкалоиды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**pH** (2.2.3). От 4,0 до 5,0. Измеряют pH раствора *S*.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -98 до -102 в пересчете на сухое вещество. 5,0 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца и 0,100 г натрия октансульфоната *P* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мг ФСО кодеина примеси *A* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** К 0,25 мл испытуемого раствора прибавляют 2,5 мл раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем

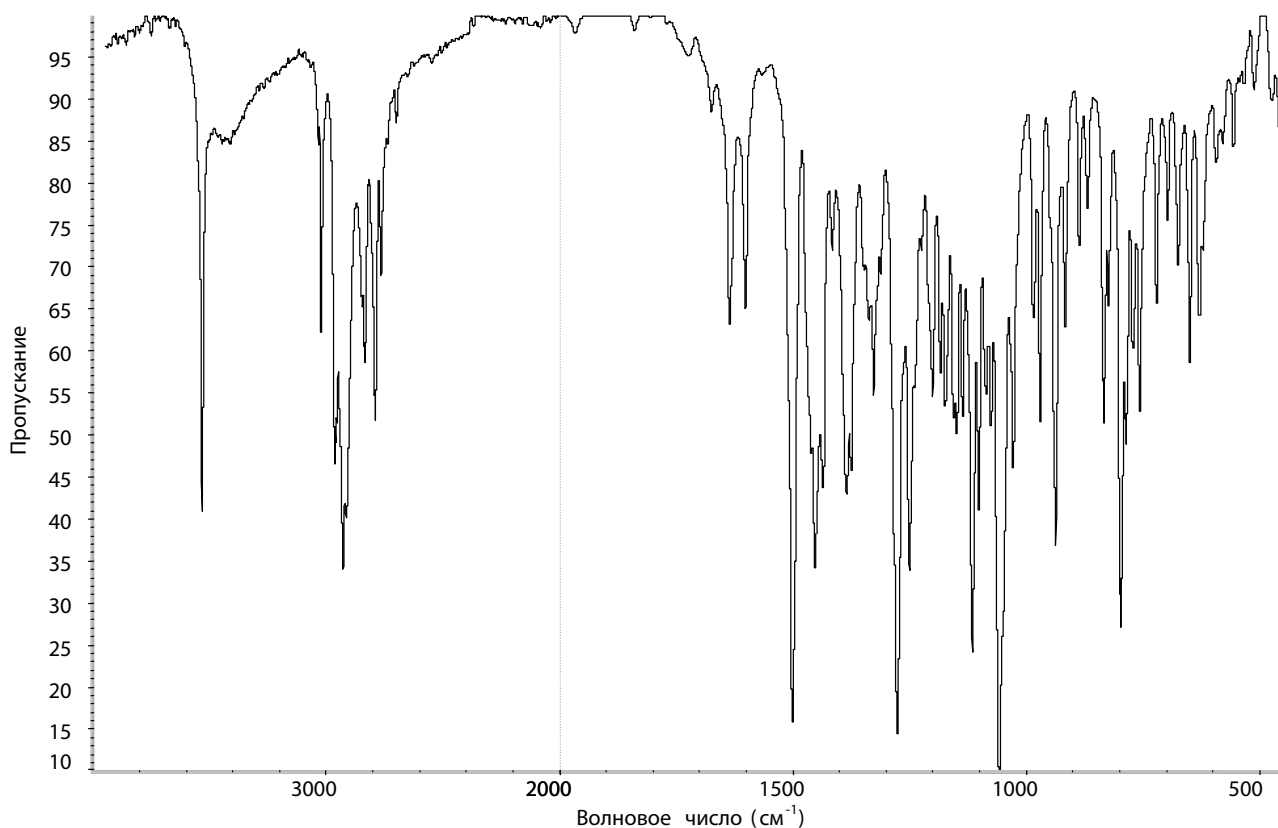


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кодеина в дисках с калия бромидом *P*.

октилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 1,08 г натрия октансульфоната *P* растворяют в смеси из 20 мл кислоты уксусной ледяной *P* и 250 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 1000 мл;

– скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 245 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 10-кратное время удерживания кодеина.

Относительное удерживание (по отношению к кодеину; время удерживания — около 6 мин): примесь В — около 0,6; примесь Е — около 0,7; примесь А — около 2,0; примесь С — около 2,3; примесь D — около 3,6.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 3 между пиками кодеина и примеси А.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 0,25):

– примесь А (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примеси В, С, D, Е (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В, С, D и Е, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– сумма примесей, кроме примеси А (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,05%).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,1%. 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 20 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 5,0% и не более 7,5%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кодеина фосфат сесквигидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,350 г испытуемого образца растворяют в смеси из 10 мл кислоты уксусной безводной *P* и 20 мл диоксана *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 39,74 мг  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$ .

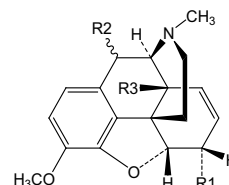
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F, G.

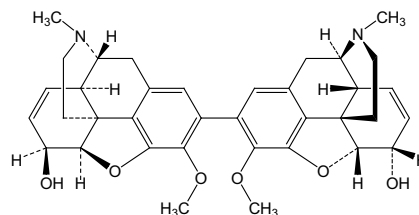


А. R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3,6α-диметокси-17-метилморфинан (метилкодеин).

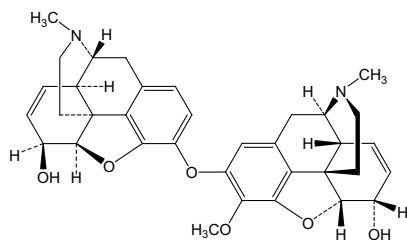
Е. R1 = R2 = OH, R3 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α,10-диол.

Г. R1 = R3 = OH, R2 = H: 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α,14-диол.

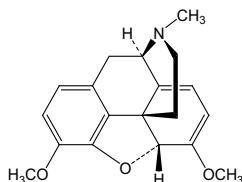
В. Морфин.



С. 7,7',8,8'-Тетрадегидро-4,5α:4',5'α-диэпокси-3,3'-диметокси-17,17'-диметил-2,2'-биморфинан-6α,6'α-диол (димер кодеина).



**D.** 7,8-Дидегидро-2-[(7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-6α-гидрокси-17-метилморфинан-3-ил)-окси]-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ол (3-О-(кодеин-2-ил)морфин).

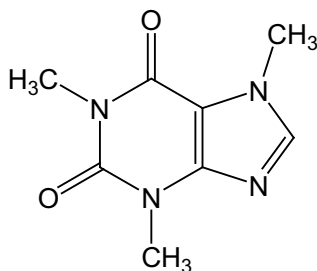


**G.** 6,7,8,14-Тетрадегидро-4,5α-эпокси-3,6-диметокси-17-метилморфинан (тебаин).

## КОФЕИН

*Coffeinum*

**CAFFEINE**



$C_8H_{10}N_4O_2$

**М.м. 194,2**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кофеин содержит не менее 98,5% и не более 101,5% 1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо белые или почти белые шелковистые кристаллы. Легко сублимируется.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, малорастворим в 96% спирте. Растворяется в концентрированных растворах бензоатов и салицилатов щелочных металлов.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В, Е.

*Вторая идентификация:* А, С, D, Е, F.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 234°C до 239°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО кофеина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** К 2 мл насыщенного раствора испытуемого образца прибавляют 0,05 мл раствора калия йодида йодированного Р. Раствор остается прозрачным. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р. Образуется коричневый осадок. Нейтрализуют раствором натрия гидроксида разведенным Р. Осадок растворяется.

**D.** В пробирку с притертой пробкой помещают 10 мг испытуемого образца, растворяют в 0,25 мл смеси из 0,5 мл ацетилацетона Р и 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р, нагревают в водяной бане при температуре 80°C в течение 7 мин, охлаждают и прибавляют 0,5 мл раствора диметиламинобензальдегида Р2. Нагревают в водяной бане при температуре 80°C в течение 7 мин, охлаждают и прибавляют 10 мл воды Р. Появляется интенсивное синее окрашивание.

**Е.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**F.** Испытуемый образец дает реакцию на ксантины (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют при нагревании в воде, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, охлаждают и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен бесцветным.

**Кислотность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора бромтимолового синего Р1. Появляется зеленое или желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на синюю.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 2,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 5 мг ФСО кофеина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, С, D и F) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5 мл этим же растворителем. 2 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным деактивированным по отношению к основаниям эндкепированным* Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 1,64 г *натрия ацетата безводного* Р растворяют в *воде* Р и доводят до объема 2000 мл этим же растворителем. 1910 мл полученного раствора доводят до pH 4,5 *кислотой уксусной ледяной* Р, прибавляют 50 мл *ацетонитрила* Р и 40 мл *тетрагидрофурана* Р;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 275 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания кофеина.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, С, D и F, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО кофеина* для проверки пригодности хроматографической системы.

**Время удерживания:** кофеин — около 8 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси С и примеси D; не менее 2,5 между пиками примеси F и примеси А.

**Предельное содержание примесей:**

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуе-

мого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *сумма примесей* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,05 % (500 ppm). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты. Эталон готовят с использованием смеси из 7,5 мл *эталонного раствора сульфата* (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) Р и 7,5 мл *воды дистиллированной* Р.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 1 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый обра-

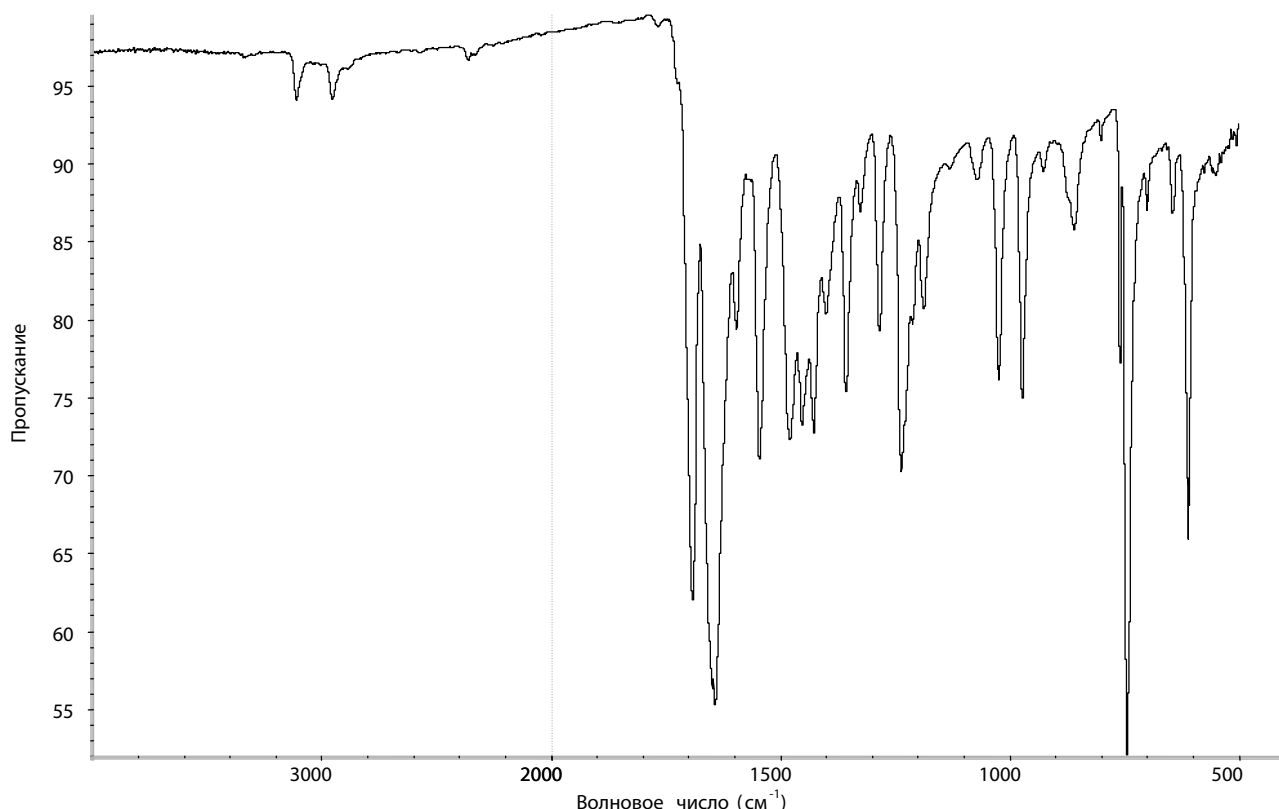


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО кофеина.

зец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кофеин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

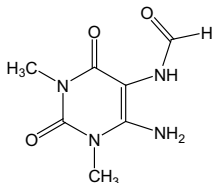
0,170 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 5 мл *кислоты уксусной безводной Р*, охлаждают, прибавляют 10 мл *уксусного ангидрида Р*, 20 мл *толуола Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 19,42 мг  $C_8H_{10}N_4O_2$ .

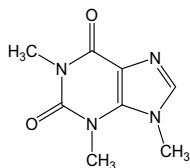
#### ПРИМЕСИ

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, В, С, D, E, F.

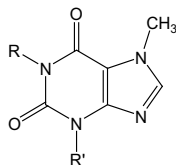
А. Теофиллин.



В. N-(6-Амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)формамид.

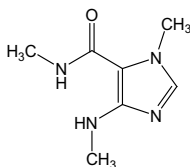


С. 1,3,9-Триметил-3,9-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (изокофеин).



D. R = H, R' = CH<sub>3</sub>: Теообромин.

F. R = CH<sub>3</sub>, R' = H: 1,7-Диметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион.

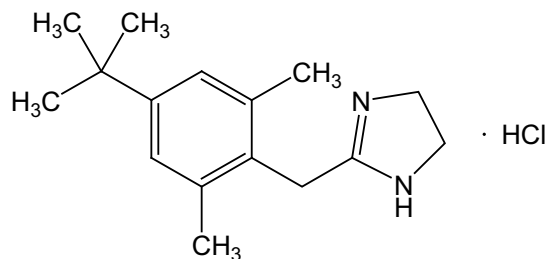


Е. N,1-Диметил-4-(метиламино)-1H-имидазол-5-карбоксамид (кофеиндин).

## КСИЛОМЕТАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД (# НАФТИЗИНА ГИДРОХЛОРИД)

*Xylometazolini hydrochloridum*

### XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE



$C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$

М.м. 280,8

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ксилометазолина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-[4-(1,1-диметилэтил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигидро-1H-имидазола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, в 96% спирте и в метаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, Е.

*Вторая идентификация:* В, С, D, Е.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО ксилометазолина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 20 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 20 мг ФСО ксилометазолина гидрохлорида растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака концентрированный Р — *метанол Р* (5:100, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Обработка хлором:* на дно хроматографической камеры помещают выпарительную чашку, содержащую смесь *кислота хлористоводородная Р1* — *вода Р* — раствор 15 г/л калия пер-

манганата *P* (1:1:2, об/об/об). Камеру закрывают и выдерживают в течение 15 мин. Высушенную пластинку выдерживают в закрытой камере в парах хлора в течение 5 мин. Затем пластинку обрабатывают струей холодного воздуха до удаления избытка хлора (пластинка ниже точек нанесения растворов не должна окрашиваться в синий цвет от прибавления капли *раствора калия йодида и крахмала P*).

**Проявление:** пластинку опрыскивают *раствором калия йодида и крахмала P*.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, окраске и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** 0,5 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл *метанола P*, прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л *натрия нитропруссиды P*, 0,5 мл раствора 20 г/л *натрия гидроксида P* и выдерживают в течение 10 мин. Прибавляют 1 мл раствора 80 г/л *натрия гидрокарбоната P*. Появляется фиолетовое окрашивание.

**Д.** 0,2 г испытуемого образца растворяют в 1 мл *воды P*, прибавляют 2,5 мл 96% *спирта P*, 2 мл 1 *М* раствора *натрия гидроксида* и тщательно перемешивают. При просмотре в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм полученный раствор не обладает флуоресценцией либо его флуоресценция не интенсивнее флуоресценции контрольного раствора, приготовленного аналогично, но без испытуемого образца. Результаты испытаний считаются достоверными, если раствор, приготовленный аналогично, но с использованием вместо испытуемого образца *ФСО нафазолина гидрохлорида*, обладает отчетливой синеватой флуоресценцией.

**Е.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_6$ .

**Кислотность или щелочность.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в *воде*, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,1 мл *раствора метилового красного P* и 0,1 мл 0,01 *М* раствора *кислоты хлористоводородной*. Должно появиться красное окрашивание. При прибавлении не более 0,2 мл 0,01 *М* раствора *натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться на желтую.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Перед хроматографированием раствор выдерживают в течение 1 ч.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мл испытуемого раствора доводят *водой P* до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят *водой P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 5,0 мг *ФСО ксилометазолина примеси А* и 5 мг испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят *водой P* до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 5,0 мл раствора сравнения (b) доводят *водой P* до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным с введенными полярными группами эндкепированным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 1,36 г/л *калия дигидрофосфата P*, доведенный *кислотой фосфорной P* до pH 3,0;

– подвижная фаза В: *ацетонитрил P1*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—5	70	30
5—20	70 → 15	30 → 85
20—35	15	85
35—37	15 → 70	85 → 30
37—47	70	30

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Относительное удерживание** (по отношению к ксилометазолину; время удерживания — около 7,2 мин): примесь А — около 0,79.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– **разрешение:** не менее 2,5 между пиками примеси А и ксилометазолина.

**Предельное содержание примесей:**

– **примесь А** (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– **неспецифицированные примеси** (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь



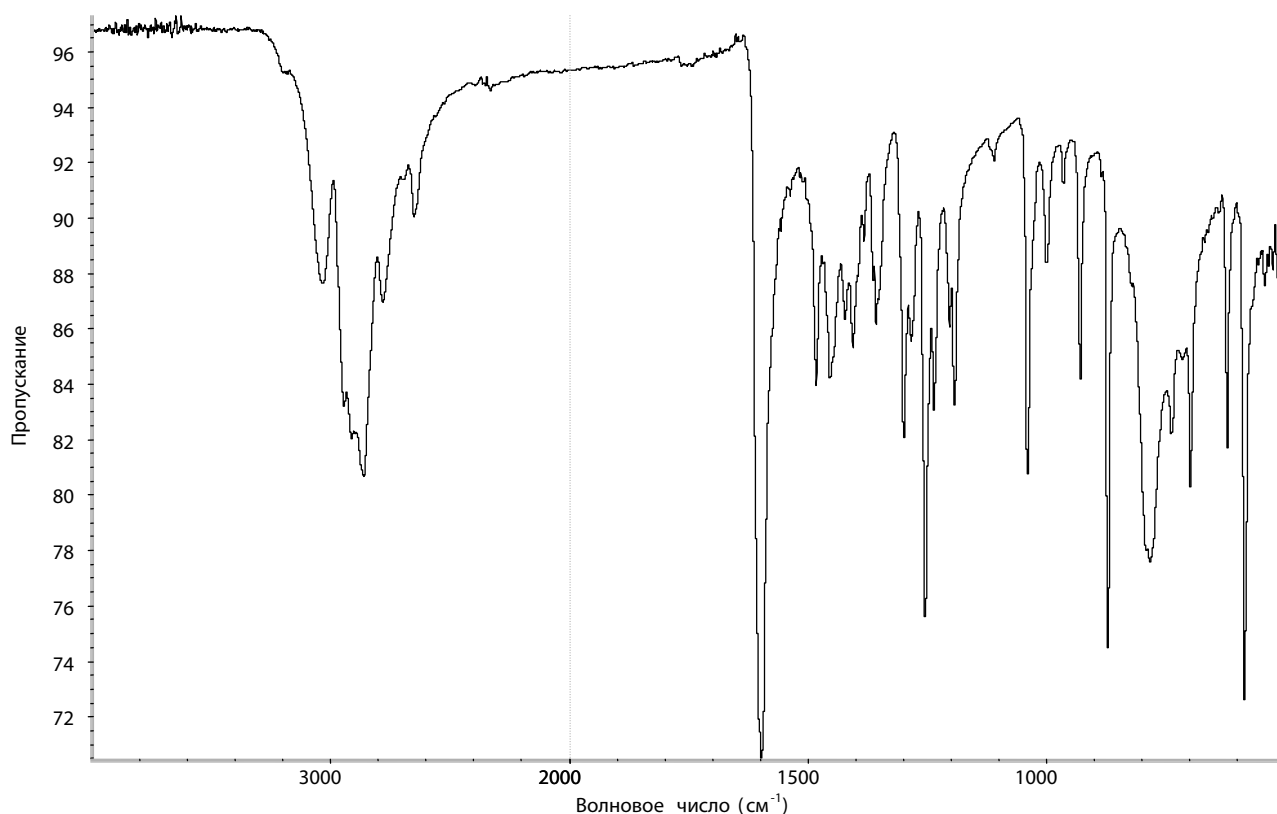


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ксилометазолина гидрохлорида.

основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ксилометазолина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 25 мл кислоты уксусной безводной Р, прибавляют 10 мл ангидрида уксусного Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 28,08 мг  $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$ .

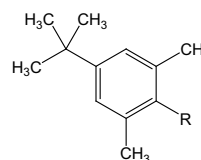
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* А.

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10 *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В, С, D, E, F.



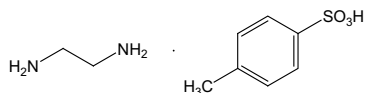
А. R =  $CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2-NH_2$ : N-(2-Аминоэтил)-2-[4-(1,1-диметилэтил)-2,6-диметилфенил]ацетамид.

В. R =  $CH_2-Cl$ : 2-(Хлорметил)-5-(1,1-диметилэтил)-1,3-диметилбензол.

С. R =  $CH_2-CN$ : [4-(1,1-Диметилэтил)-2,6-диметилфенил]ацетонитрил.

D. R = H: 1-(1,1-Диметилэтил)-3,5-диметилбензол.

F. R = CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H: [4-(1,1-Диметилэтил)-2,6-диметилфенил]уксусная кислота.

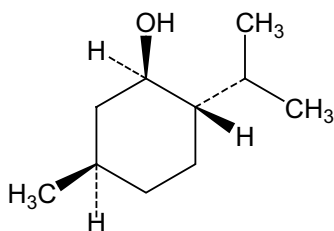


E. Этан-1,2-диамин моно(4-метилбензол-сульфонат).

## ЛЕВОМЕНТОЛ

*Levomentholum*

**LEVOMENTHOL**



C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O

М.м. 156,3

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1R,2S,5R)-5-Метил-2-(1-метилэтил)цикло-гексанол.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Призматические или игольчатые бесцветные блестящие кристаллы.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и в петролейном эфире, легко растворим в жирных маслах и в вазелиновом масле, очень мало растворим в глицерине.

Температура плавления: около 43°C.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, C.

Вторая идентификация: B, D.

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 25 мг ФСО ментола растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

**Подвижная фаза:** этилацетат *P* — толуол *P* (5:95, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 2 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 5—10 мин. Просматривают при дневном свете.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**C.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (b) соответствует по расположению и размеру основному пику на хроматограмме раствора сравнения (c).

**D.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в 0,5 мл пиридина безводного *P* и прибавляют 3 мл раствора 150 г/л динитробензоилхлорида *P* в пиридине безводном *P*. Нагревают на водяной бане в течение 10 мин, прибавляют 7,0 мл воды *P* небольшими порциями при перемешивании и выдерживают в ледяной бане в течение 30 мин. Образуется осадок. Раствор отстаивают и сливают надосадочную жидкость. Осадок дважды промывают ледяной водой *P* порциями по 5 мл, перекристаллизовывают из 10 мл ацетона *P*, промывают ледяным ацетоном *P* и сушат при температуре 75°C и давлении, не превышающем 2,7 кПа, в течение 30 мин. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов: от 154°C до 157°C.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,50 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96 % спирта *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор остается бесцветным. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -48 до -51. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

**Испытуемый раствор (a).** 0,20 г испытуемого образца растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят метиленхлоридом *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (a). 40,0 мг испытуемого образца и 40,0 мг изоментола *P* растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 0,10 мл испытуемого раствора (a) доводят метиленхлоридом *P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (c). 40,0 мг ФСО ментола растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

- колонка стеклянная длиной 2,0 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная диатомитом для газовой хроматографии *P*, импрегнированным 15 % (м/м) макрогеля 1500 *P*;
- газ-носитель: азот для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя: 30 мл/мин;
- температура: колонка — 120°C, блок ввода проб — 150°C, детектор — 200°C;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- объем вводимой пробы: 1 мкл;
- время хроматографирования: 2-кратное время удерживания ментола.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 1,4 между пиками ментола и изоментола на хроматограмме раствора сравнения (a);
- отношение сигнал/шум: не менее 5 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Предельное содержание примесей: испытуемый раствор (a):

- сумма примесей: не более 1 % площади основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 % площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (a).

**Остаток после выпаривания.** Не более 0,05 %. 2,00 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане и сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 1 ч. Масса остатка не должна превышать 1,0 мг.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Леоментол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

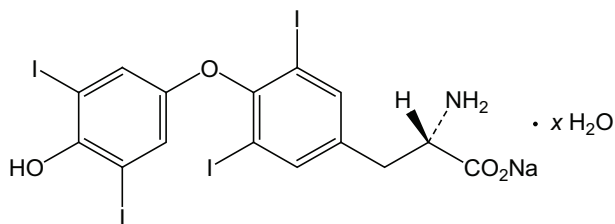
#### # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре от 8°C до 15°C.

## ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ (# ТИРОКСИН НАТРИЯ)

*Levothyroxinum natricum*

**LEVOTHYROXINE SODIUM**



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$

**М.м. 799**  
**(безводное вещество)**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Левотироксин натрия содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % натрия (2*S*)-2-амино-3-[4-(4-гидрокси-3,5-дидофенокси)-3,5-дидофенил]пропионата в пересчете на сухое вещество. Содержит переменное количество воды.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Почти белый или слегка коричневатожелтый порошок либо мелкий кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, малорастворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: A, C, D, E.

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО левотироксина натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 5 мг испытуемого образца растворяют в смеси из раствора аммиака концентрированного *P* и метанола *P* (5:70, об/об) и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (a).** 5 мг ФСО левотироксина натрия растворяют в смеси из раствора аммиака концентрированного *P* и метанола *P* (5:70, об/об) и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (b).** 5 мг ФСО левотироксина натрия растворяют в смеси из раствора аммиака концентрированного *P* и метанола *P* (5:70, об/об) и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл испытуемого раствора.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля G P.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный P — 2-пропанол P — этилацетат P (20:35:55, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина P и нагревают при температуре от 100°C до 105°C до появления пятен. Просматривают при дневном свете.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**D.** К 50 мг испытуемого образца в фарфоровой чашке прибавляют несколько капель кислоты серной P и нагревают. Появляются фиолетовые пары.

**E.** К 200 мг испытуемого образца прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной P, нагревают на водяной бане и затем осторожно над открытым пламенем, постепенно увеличивая температуру до  $(600 \pm 50)^\circ\text{C}$ . Продолжают сжигание до исчезновения большинства черных частиц. Остаток растворяют в 2 мл воды P. Полученный раствор дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в 23 мл слабо кипящей смеси 1 M раствора кислоты хлористоводородной — 96% спирт P (1:4, об/об). Охлаждают и доводят смесью 1 M раствора кислоты хлористоводородной — 96% спирт P (1:4, об/об) до объема 25,0 мл.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска свежеприготовленного раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>3</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +16 до +20 в пересчете на сухое вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

**Лиотиронин и другие сопутствующие примеси.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Количественное определение».

**Предельное содержание примесей:**

— **лиотиронин** (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика, соответствующего лиотиронину, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

— **сумма примесей** (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора (a) сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика лиотиронина, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора (a) не учитывают пики с площадью менее площади пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0,1%).

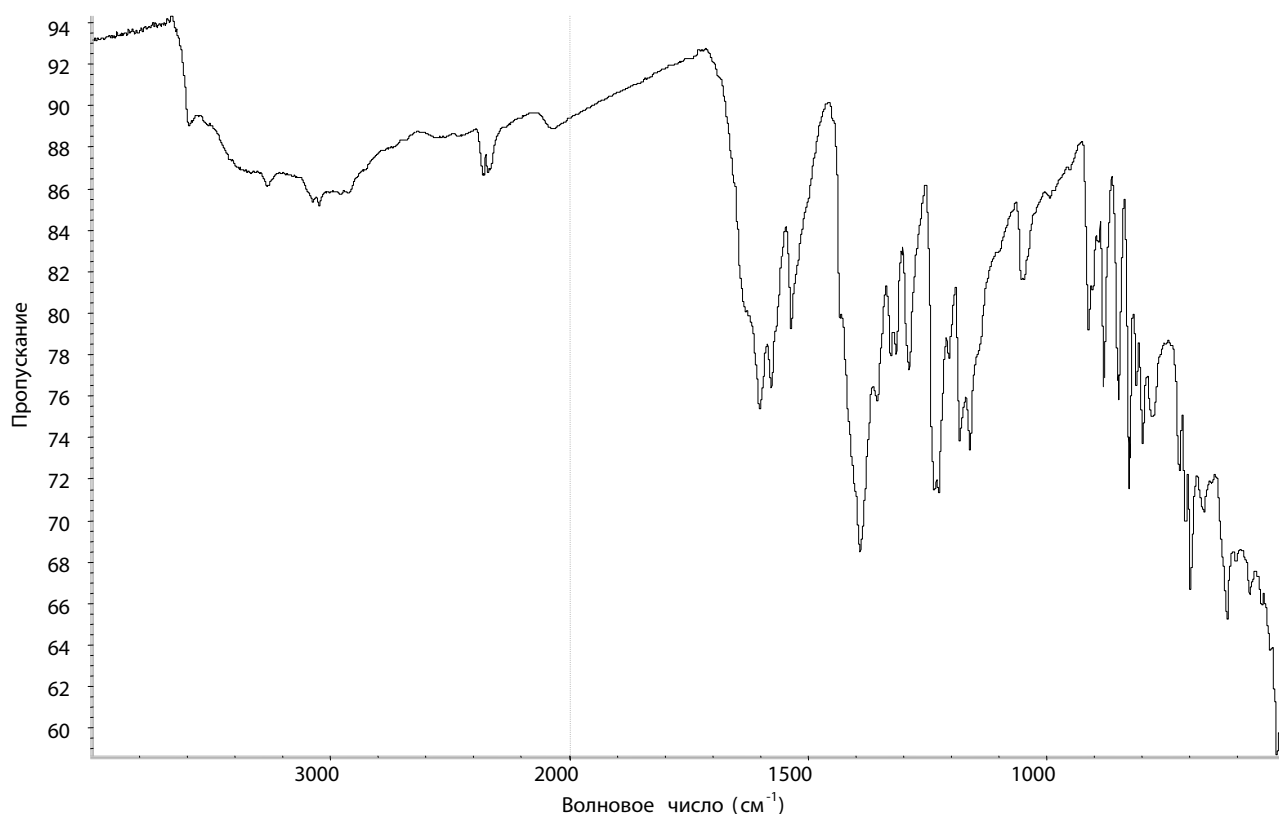


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО левотироксина натрия.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 6,0 % и не более 12,0 %. 0,100 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Левотироксин натрия в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы защищают от света в течение всего испытания.

*Испытуемый раствор (а).* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в метанольном растворе натрия гидроксида *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (б).* 2,0 мл испытуемого раствора (а) доводят метанольным раствором натрия гидроксида *P* до объема 200 мл.

*Раствор сравнения (а).* 20,0 мг ФСО левотироксина натрия растворяют в метанольном растворе натрия гидроксида *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят метанольным раствором натрия гидроксида *P* до объема 200 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5 мг ФСО лиотиронина натрия растворяют в метанольном растворе натрия гидроксида *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят метанольным раствором натрия гидроксида *P* до объема 50 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят метанольным раствором натрия гидроксида *P* до объема 100 мл.

*Раствор сравнения (с).* Смешивают равные объемы раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б).

*Раствор сравнения (д).* 1 мл раствора сравнения (а) доводят метанольным раствором натрия гидроксида *P* до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем нитрильным для хроматографии *P* с размером частиц от 5 мкм до 10 мкм;

– подвижная фаза: кислота фосфорная *P* — ацетонитрил *P* — вода *P* (1:300:700, об/об/об);

– спектрофотометрический детектор, длина волны 225 нм;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– объем вводимой пробы: 50 мкл;

– время хроматографирования: 3,5-кратное время удерживания основного пика.

*Пригодность хроматографической системы:*

– разрешение: не менее 4 между пиками левотироксина и лиотиронина на хроматограмме раствора сравнения (с);

– отношение сигнал/шум: не менее 5 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (д).

Содержание  $C_{15}H_{19}NO_4$  в процентах рассчитывают с учетом содержания левотироксина натрия в ФСО левотироксина натрия.

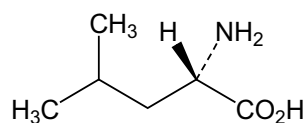
#### ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

## ЛЕЙЦИН

*Leucinum*

**LEUCINE**



$C_6H_{13}NO_2$

М.м 131,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лейцин содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % (S)-2-амино-4-метилпентановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или блестящие чешуйки.

Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, С.

*Вторая идентификация:* А, В, D.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. Полученный раствор является левовращающим.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО лейцина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**Д.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (б) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +14,5 до +16,5 в пересчете на сухое вещество. 1,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной P1 и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.**

Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (а) доводят водой P до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО лейцина растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой P до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10 мг ФСО лейцина и 10 мг ФСО валина растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля P.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная P — вода P — бутанол P (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина P и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

– **любая примесь** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 0,25 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03 % (300 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоте хлористоводородной разведенной P и доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

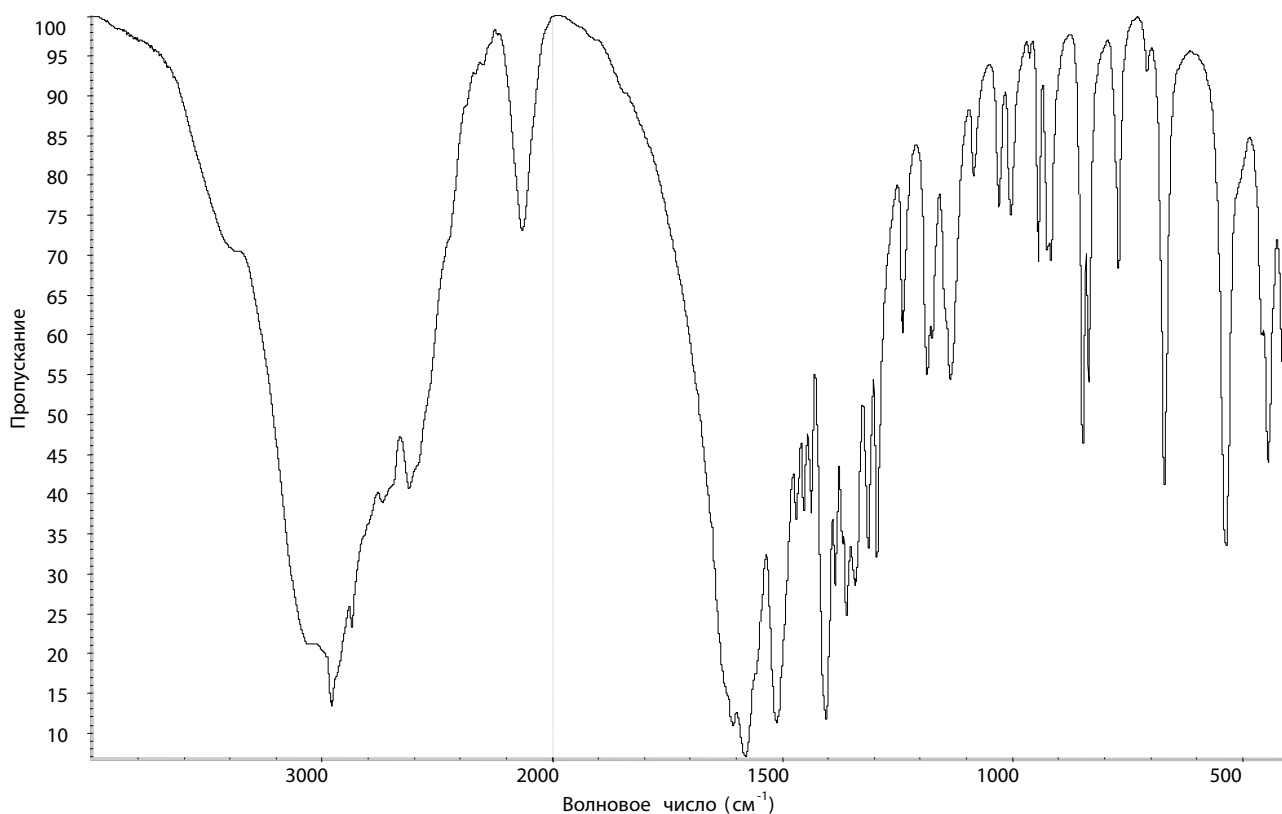


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО лейцина в дисках с калия бромидом P.

**Аммония соли** (2.4.1, метод В). Не более 0,02% (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммоний. Эталон готовят с использованием 0,1 мл *эталонного раствора аммония* (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) Р.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001% (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетона Р1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды Р* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Лейцин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 3 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавляют 30 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной*, используя в качестве индикатора 0,1 мл *раствора нафтолбензеина Р*, до изменения окраски раствора от коричневатой-желтой до зеленой.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 13,12 мг  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ .

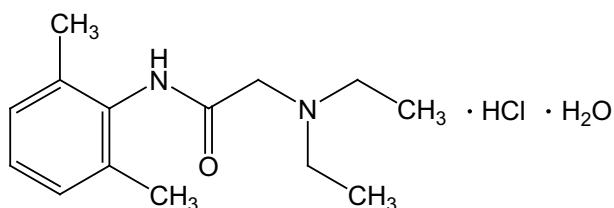
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИД

*Lidocaini hydrochloridum*

**LIDOCAINE HYDROCHLORIDE**



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

М.м. 288,8

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лидокаина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамида гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* В, D.

*Вторая идентификация:* А, С, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 74°C до 79°C. Определение проводят без предварительного высушивания испытуемого образца.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО лидокаина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** К 5 мг испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *азотной кислоты дымящейся Р*, выпаривают на водяной бане досуха, охлаждают и растворяют остаток в 5 мл *аcetона Р*. Прибавляют 0,2 мл *спиртового раствора калия гидроксиды Р*. Появляется зеленое окрашивание.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 4,0 до 5,5. 1 мл раствора S доводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до объема 10 мл.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 50,0 мг 2,6-диметиланилина Р (примесь А) растворяют в подвижной фазе и доводят до 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5 мг 2-хлор-N-(2,6-диметилфенил)ацетамида Р (примесь Н) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** К 1,0 мл раствора сравнения (a) прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (b), 1,0 мл раствора сравнения (c) и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная полимером органо-силикатным аморфным с введенными полярными группами, октадецилсилильным эндкепированным Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30°C;

– подвижная фаза: ацетонитрил для хроматографии Р — раствор 4,85 г/л калия дигидрофосфата Р, доведенный до рН 8,0 раствором натрия гидроксида концентрированным Р, (30:70, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3,5-кратное время удерживания лидокаина.

**Относительное удерживание** (по отношению к лидокаину; время удерживания — около 17 мин): примесь Н — около 0,37; примесь А — около 0,40.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси Н и примеси А.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 0,01%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь пика лидокаина на хроматограмме раствора сравнения (d);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь пика лидокаина на хроматограмме раствора сравнения (d).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади пика лидокаина на хроматограмме раствора сравнения (d) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод Е). Не более 0,0005% (5 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р, доводят до объема 25 мл этим же растворителем. Проводят префильтрацию раствора. 10 мл префильтрата должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не менее 5,5% и не более 7,0%. Определение проводят из 0,25 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Лидокаина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

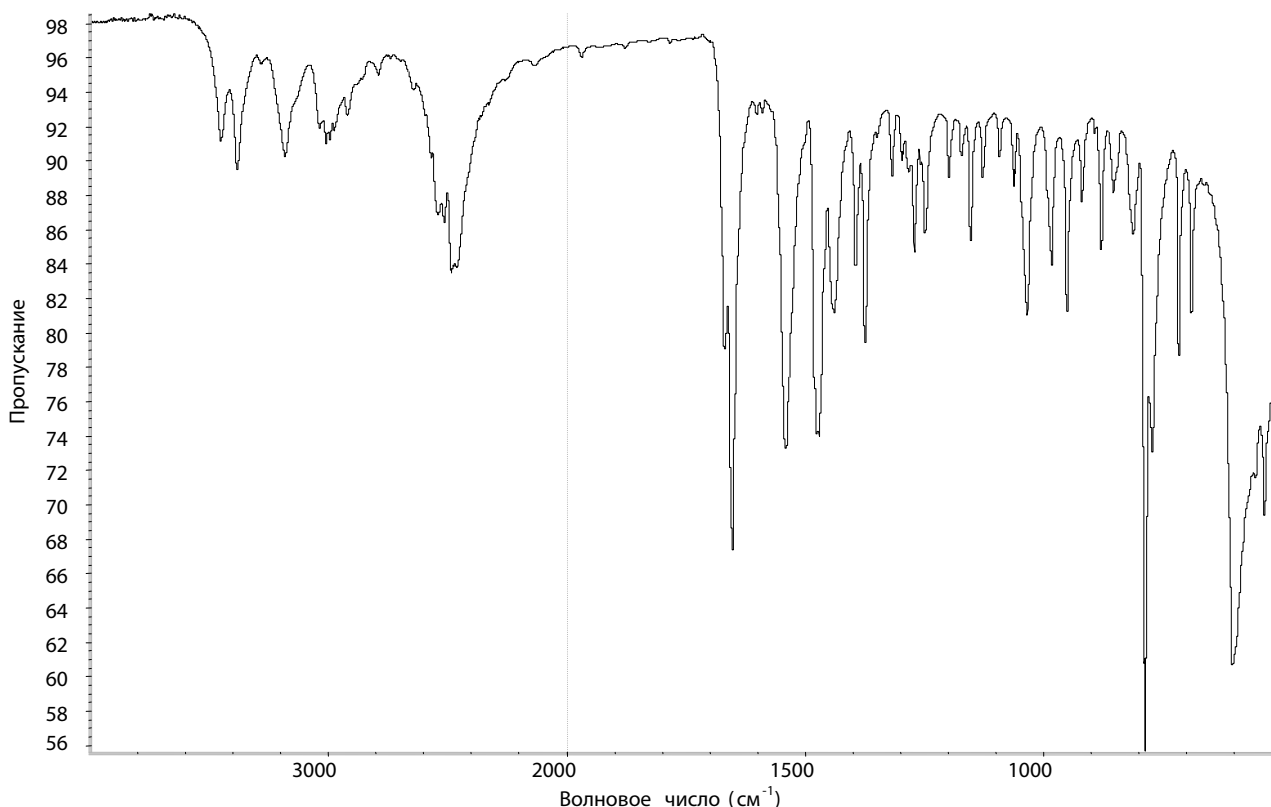


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО лидокаина гидрохлорида.



## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,220 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 5,0 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 27,08 мг  $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ .

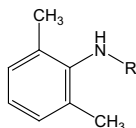
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В, С, D, E, F, G, H, I, J, K.



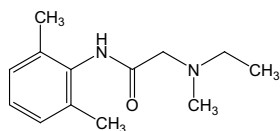
A. R = H: 2,6-Диметиланилин.

C. R = CO-CH<sub>3</sub>: *N*-(2,6-Диметилфенил)ацетамид.

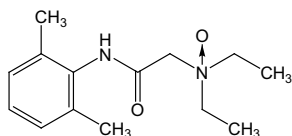
D. R = CO-CH<sub>2</sub>-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: *N*-(2,6-Диметилфенил)-2-(этиламино)ацетамид.

G. R = CO-CH<sub>2</sub>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: *N*-(2,6-Диметилфенил)-2-[(1-метилэтил)амино]ацетамид.

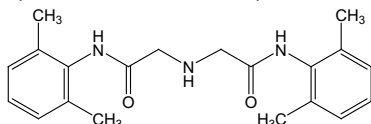
H. R = CO-CH<sub>2</sub>-Cl: 2-Хлор-*N*-(2,6-диметилфенил)ацетамид.



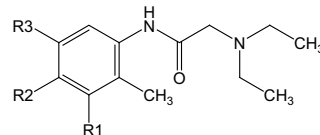
K. R = CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: *N*-(2,6-Диметилфенил)-2-(этилметиламино)ацетамид.



В. 2-(Диэтиламиноил)-*N*-(2,6-диметилфенил)-ацетамид (лидокаин *N*<sup>2</sup>-оксид).



Е. 2-2'-(Азанидирил)бис[*N*-(2,6-диметилфенил)-ацетамид].



F. R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H: 2-(Диэтиламино)-*N*-(2,3-диметилфенил)ацетамид.

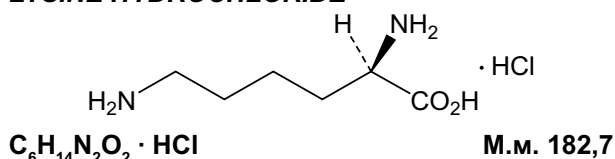
I. R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>: 2-(Диэтиламино)-*N*-(2,4-диметилфенил)ацетамид.

J. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>: 2-(Диэтиламино)-*N*-(2,5-диметилфенил)ацетамид.

## ЛИЗИНА ГИДРОХЛОРИД

*Lysini hydrochloridum*

## LYSINE HYDROCHLORIDE



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лизина гидрохлорид содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % (*S*)-2,6-диаминогексановой кислоты гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96 % спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО лизина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО лизина гидрохлорида растворяют по отдельности в минимальном количестве воды *P*, выпаривают при температуре 60°C до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

С. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

D. К 0,1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 2 мл воды *P* и 1 мл раствора 50 г/л фос-

формомolibденовой кислоты *P*. Образуется желтовато-белый осадок.

**Е.** К 0,1 мл раствора *S* прибавляют 2 мл воды *P*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор *S*.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>7</sub> или GY(ЗЖ)<sub>7</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +21,0 до +22,5 в пересчете на сухое вещество. 2,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной *P1* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 1 мл испытуемого раствора (а) доводят водой *P* до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО лизина гидрохлорида растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 5 мл испытуемого раствора (б) доводят водой *P* до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10 мг ФСО лизина гидрохлорида и 10 мг ФСО аргинина растворяют в воде *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** аммиака раствор концентрированный *P* — 2-пропанол *P* (30:70, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре от 100°C до 105°C до полного удаления аммиака.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

– **любая примесь** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03% (300 ppm). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод В). Не более 0,02% (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием

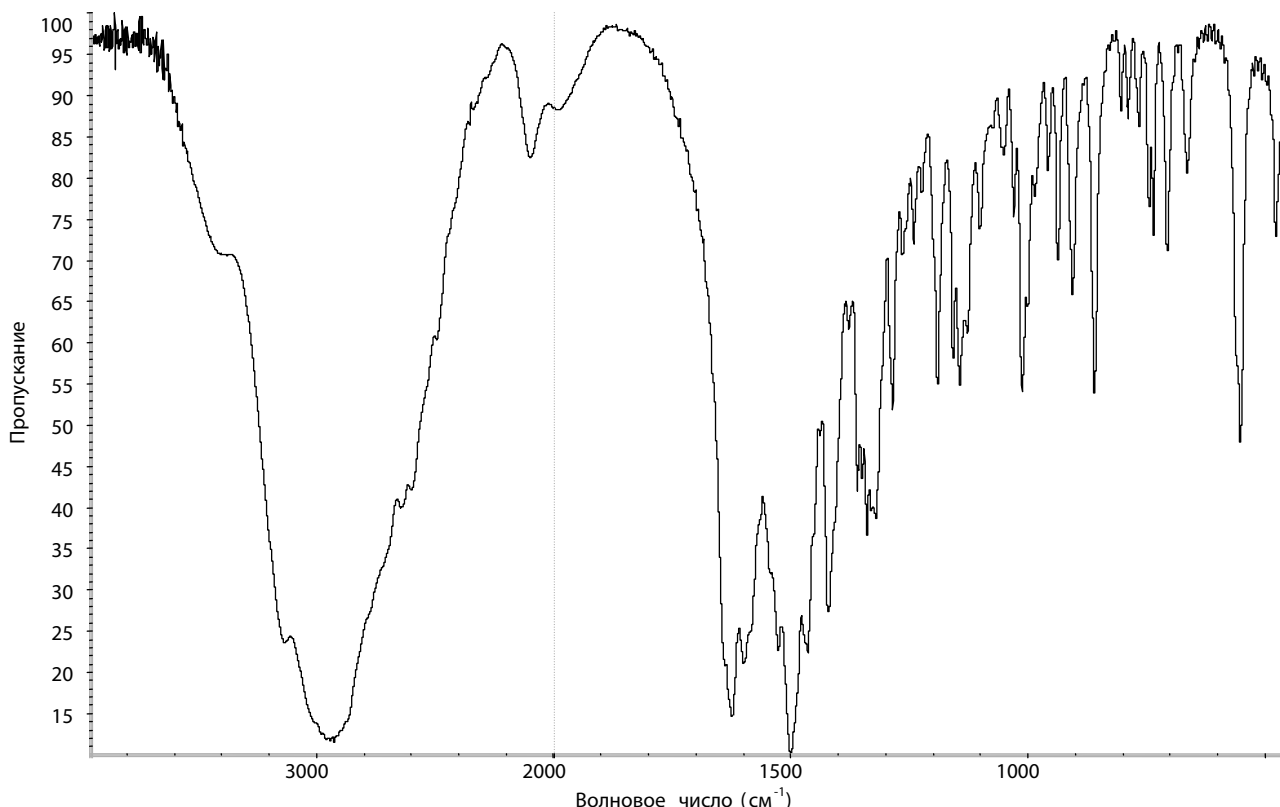


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО лизина гидрохлорида в дисках с калия бромидом *P*.

0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) Р.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,003 % (30 ppm). 0,33 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетона Р1 порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды Р в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**# Мышьяк** (2.4.2, метод А). Не более 0,0002 % (2 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на мышьяк.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Лизина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 50 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 18,27 мг  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ .

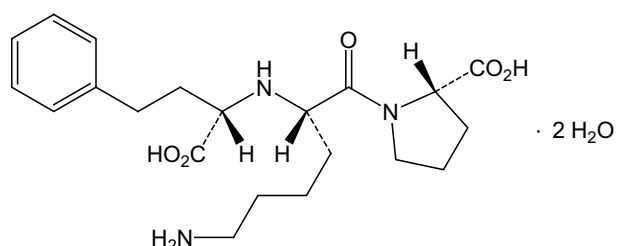
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ЛИЗИНОПРИЛ ДИГИДРАТ

*Lisinoprilum dihydricum*

**LISINOPRIL DIHYDRATE**



$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

М.м. 441,5

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лизиноприл дигидрат содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % (2S)-1-[(2S)-6-амино-2-[[[(1S)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино]гекса-ноил]пирролидин-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне и в этаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО лизиноприла дигидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -43 до -47 в пересчете на безводное вещество. 0,5 г испытуемого образца растворяют в растворе цинка ацетата Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* Содержимое контейнера с ФСО лизиноприла дигидрата для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в 1,0 мл подвижной фазы А.

*Раствор сравнения (b).* 0,5 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил Р — раствор 3,12 г/л натрия дигидрофосфата Р, доведенный раствором 50 г/л натрия гидроксида Р до pH 5,0, (30:970, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р — раствор 3,12 г/л натрия дигидрофосфата Р, доведенный раствором 50 г/л натрия гидроксида Р до pH 5,0, (200:800, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—35	100 → 70	0 → 30
35—45	70	30
45—50	70 → 100	30 → 0
50 = 0	100	0

- скорость подвижной фазы: 1,8 мл/мин;
- температура: 50°C;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл.

Колонку уравнивают подвижной фазой А в течение не менее 30 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

- отношения  $A1/B1$  и  $A2/B2$  более 9 (измеряют высоты пиков примеси А и примеси Е над базовой линией ( $A1$  и  $A2$ ) и высоты над базовой линией самой низкой точки хроматограммы, отделяющей данные пики от пика лизиноприла ( $B1$  и  $B2$ )).

– хроматограмма должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к *ФСО лизиноприла дигидрата* для проверки пригодности хроматографической системы. Пики примеси А и примеси Е должны находиться с разных сторон от пика лизиноприла.

При необходимости доводят рН подвижной фазы до 4,5 *кислотой фосфорной Р* и повторяют хроматографирование. Для удовлетворительного разделения пиков примеси А, лизиноприла и примеси Е на некоторых хроматографических колонках может потребоваться последующее доведение рН подвижной фазы до 4,0. Если после доведения рН времена удерживания пиков примеси С и примеси D увеличиваются до порога, при котором их интегрирование становится затруднительным, увеличивают содержание подвижной фазы В от 30 % до 40 % в интервале от 30 мин до 40 мин от начала хро-

мографирования и поддерживают такое соотношение компонентов подвижной фазы в течение последующих 10 мин. Перед следующим вводом пробы возвращают исходное содержание подвижной фазы А (100 %) в течение 10 мин.

**Предельное содержание примесей:**

– *примесь Е* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси Е не должна превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *любая другая примесь* (не более 0,3 % каждая): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси Е, не должна превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси Е, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пик растворителя, пик, выходящий в течение первых 3 мин, и пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Вода** (2.5.12). Не менее 8,0 % и не более 9,5 %. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

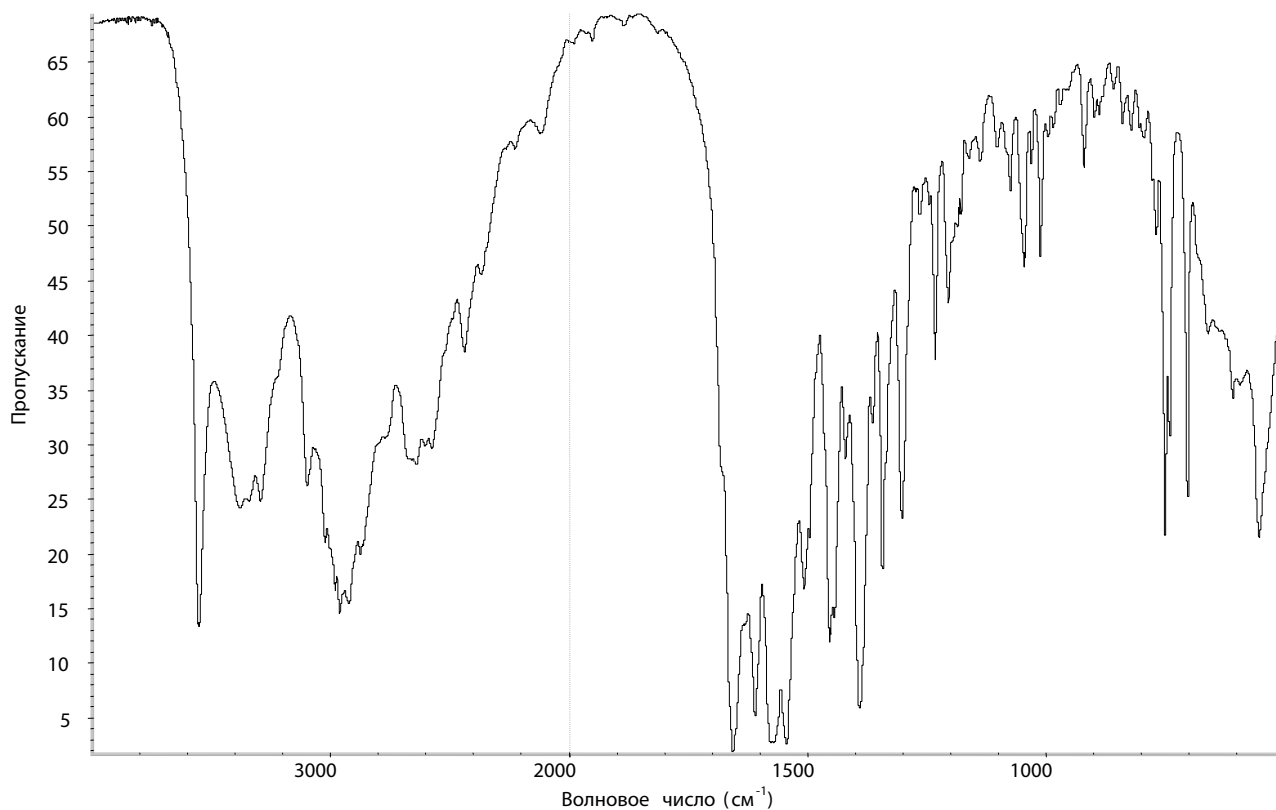


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО лизиноприла дигидрата в дисках с калия бромидом Р.

# **Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

# **Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Лизиноприла дигидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

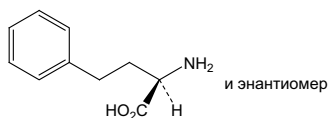
0,350 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды дистиллированной *P* и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,55 мг  $C_{21}H_{31}N_3O_5$ .

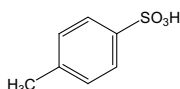
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

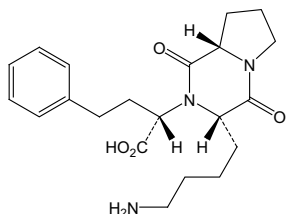
#### ПРИМЕСИ



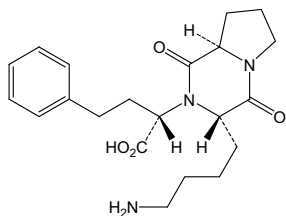
A. (2*RS*)-2-Амино-4-фенилбутановая кислота.



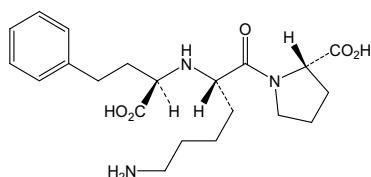
B. 4-Метилбензолсульфоновая кислота.



C. (2*S*)-2-[(3*S*,8*aS*)-3-(4-Аминобутил)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-2(1*H*)-ил]-4-фенилбутановая кислота (*S,S,S*-дикетопиперазин).

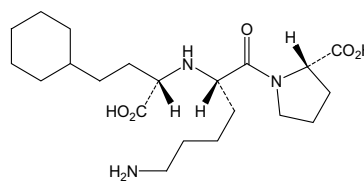


D. (2*S*)-2-[(3*S*,8*aR*)-3-(4-Аминобутил)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-2(1*H*)-ил]-4-фенилбутановая кислота (*R,S,S*-дикетопиперазин),



E. (2*S*)-1-[(2*S*)-6-Амино-2-[(1*R*)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино]гексаноил]пирролидин-

2-карбоновая кислота (лизиноприла *R,S,S*-изомер).

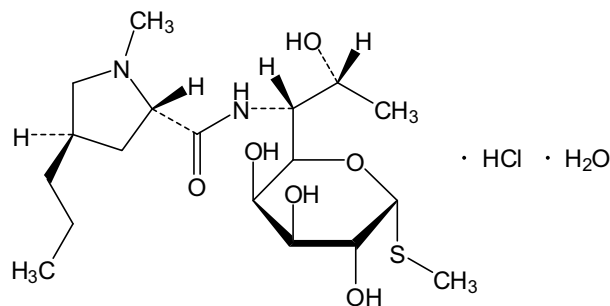


F. (2*S*)-1-[(2*S*)-6-Амино-2-[(1*S*)-1-карбокси-3-циклогексилпропил]амино]гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота (циклогексильный аналог).

## ЛИНКОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИД

*Lincomycini hydrochloridum*

**LINCOMYCIN HUDROCHLORIDE**



$C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$

М.м. 461,0

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Линкомицина гидрохлорид состоит в основном из метил-6,8-дидезокси-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-ил]карбонил]амино]-1-тио-*D*-эритро-α-*D*-галакто-октопиранозида гидрохлорида — антимикробного вещества, продуцируемого *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* или полученного другим способом.

Содержит не менее 89,5 % и не более 102,0 % линкомицина гидрохлорида ( $C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCl$ ) в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96 % спирте и очень мало растворим в ацетоне.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО линкомицина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

B. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО линкомицина гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 10 мг ФСО линкомицина гидрохлорида и 10 мг ФСО клиндамицина гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

**Подвижная фаза:** верхний слой смеси из 20 объемов 2-пропанола *P*, 40 объемов раствора 150 г/л аммония ацетата *P*, предварительно доведенного до pH 9,6 раствором аммиака *P*, и 45 объемов этилацетата *P*.

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 1 г/л калия перманганата *P*.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, нагревают в водяной бане в течение 3 мин, прибавляют 3 мл раствора натрия карбоната *P* и 1 мл раствора 20 г/л натрия ни-

тропруссида *P*. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

**D.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>6</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +135 до +150 в пересчете на безводное вещество. 1,000 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Линкомицин В.** Просматривают хроматограмму испытуемого раствора (а), полученную в разделе «Количественное определение». Площадь пика линкомицина В, элюирующегося перед линкомицином, не должна превышать 5 % от площади пика линкомицина.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,0005 % (5 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1,0 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не менее 3,1 % и не более 4,6 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

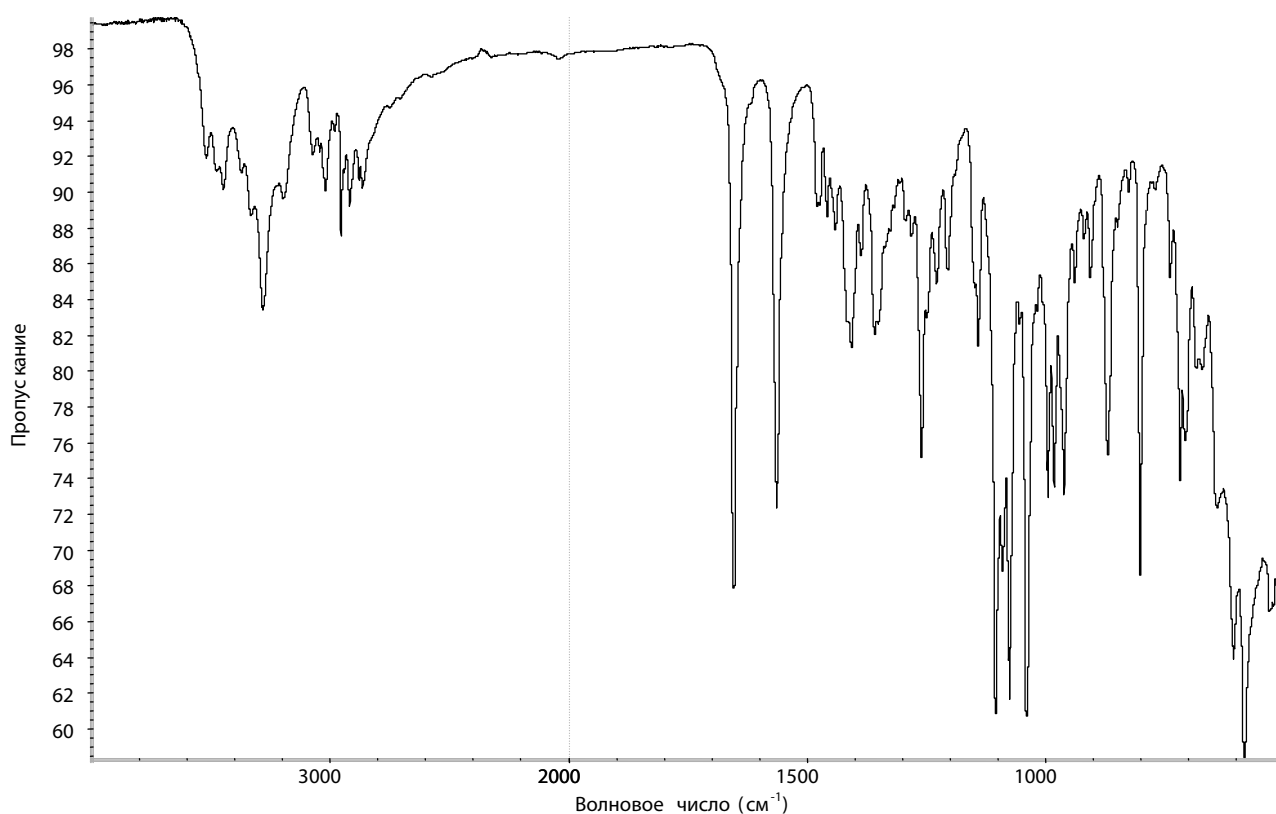


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО линкомицина гидрохлорида.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Линкомицина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Газовая хроматография (2.2.28) с использованием в качестве внутреннего стандарта *до-триаконтана Р*.

**Раствор внутреннего стандарта.** 0,200 г *до-триаконтана Р* растворяют в *хлороформе Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (а).** 0,100 г испытуемого образца растворяют в растворе 20 г/л *имидазола Р* в *хлороформе Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же раствором. Встряхивают до полного растворения. 4,0 мл полученного раствора помещают в центрифужную пробирку вместимостью 15 мл со шлифом, прибавляют 1,0 мл смеси из 1 объема *хлортриметилсилана Р* и 99 объемов *N,O-бис(триметилсилил)ацетамида Р* и аккуратно взбалтывают. Неплотно закрывают пробирку стеклянной пробкой и нагревают при температуре 65°C в течение 30 мин.

**Испытуемый раствор (b).** Готовят аналогично испытуемому раствору (а), прибавляя 10,0 мл раствора внутреннего стандарта перед растворением испытуемого образца.

**Раствор сравнения.** Готовят аналогично испытуемому раствору (а), используя 0,100 г *ФСО линкомицина гидрохлорида* вместо испытуемого образца и прибавляя 10,0 мл раствора внутреннего стандарта перед растворением стандартного образца.

Условия хроматографирования:

- колонка стеклянная длиной 1,5 м и внутренним диаметром 3 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р*, импрегнированным 3 % (м/м) *поли(метилфенилсилоксаном) Р*;
- газ-носитель: *гелий для хроматографии Р*;
- скорость газа-носителя: 45 мл/мин;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- температура: колонка — 260°C, блок ввода проб и детектор — от 260°C до 290°C;
- объем вводимой пробы: вводят подходящие объемы испытуемых растворов (а) и (b) и раствора сравнения.

#### ХРАНЕНИЕ

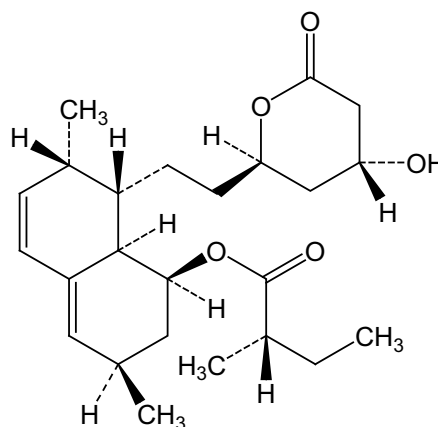
В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 30°C.

Стерильная субстанция — в стерильном контейнере с контролем первого вскрытия.

## ЛОВАСТАТИН

*Lovastatinum*

### LOVASTATIN



$C_{24}H_{36}O_5$

М.м. 404,5

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ловастатин содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]этил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8*a*-гексагидронафтаден-1-ил (2*S*)-2-метилбутаноата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в этаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** в дисках.

**Сравнение:** *ФСО ловастатины* # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,200 г испытуемого образца растворяют в *ацетонитриле Р* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $B(K)_6$  или  $BY(KJ)_6$ .

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +325 до +340 в пересчете на сухое вещество. 0,125 г испытуемого образца растворяют в *ацетонитриле Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор (а).** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 10,0 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетонитрилом *P* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО ловастатина растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 0,5 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетонитрилом *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** К 5,0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1 мг ФСО симвастатина и доводят ацетонитрилом *P* до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил *P*;

– подвижная фаза В: 0,1 % (об/об) раствор кислоты фосфорной *P*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—5	60	40
5—7	60 → 65	40 → 35
7—13	65 → 90	35 → 10

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
13—15	90	10
15—17	90 → 60	10 → 40
17—20	60	40

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 238 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (б) и (с).

**Относительное удерживание** (по отношению к ловастатину; время удерживания — около 7 мин): примесь А — около 0,8; примесь В — около 0,6; примесь С — около 1,2; примесь D — около 2,3.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками ловастатина и симвастатина.

**Предельное содержание примесей:**

– примеси А, В, С, D (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям А, В, С и D, не должны превышать 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей (не более 1 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

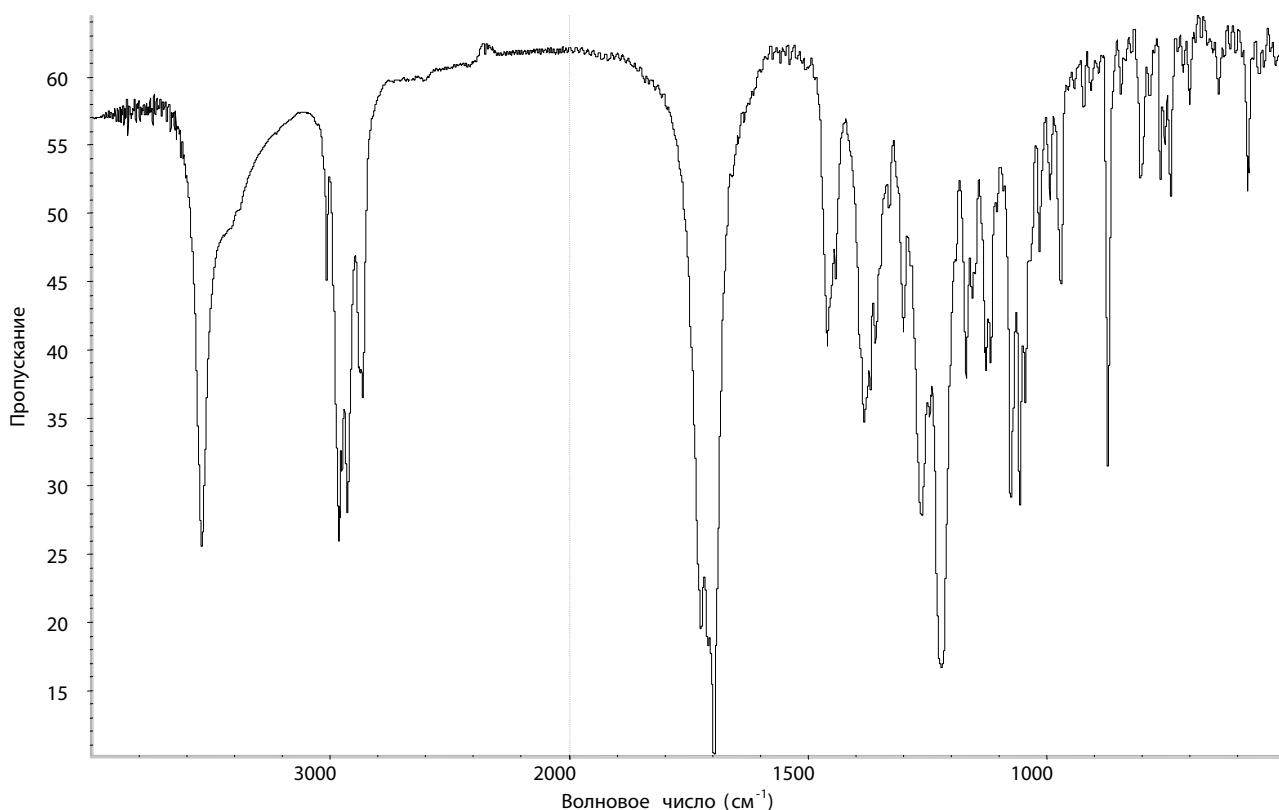


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ловастатина в дисках с калия бромидом *P*.



На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ловастатин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

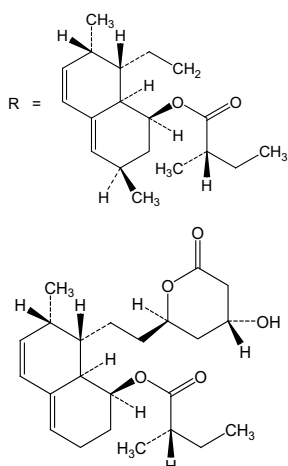
**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_{24}H_{36}O_5$  рассчитывают с учетом содержания ловастатина в *ФСО ловастатина*.

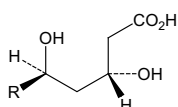
#### ХРАНЕНИЕ

При температуре от 2°C до 8°C в среде азота.

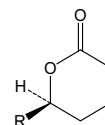
#### ПРИМЕСИ



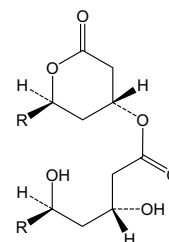
**A. (1S,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Гидрокси-6-оксотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил]-7-метил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафтален-1-ил (2S)-2-метилбутаноат** (мевастатин).



**B. (3R,5R)-7-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-2,6-Диметил-8-[[[(2S)-2-метилбутаноил]окси]-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафтален-1-ил]-3,5-дигидроксигептановая кислота** (гидроксикислота ловастатина).



**C. (1S,3R,7S,8S,8aR)-3,7-Диметил-8-[2-[(2R)-6-оксо-3,6-дигидро-2H-пиран-2-ил]этил]-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафтален-1-ил (2S)-2-метилбутаноат** (дегидроловастатин).

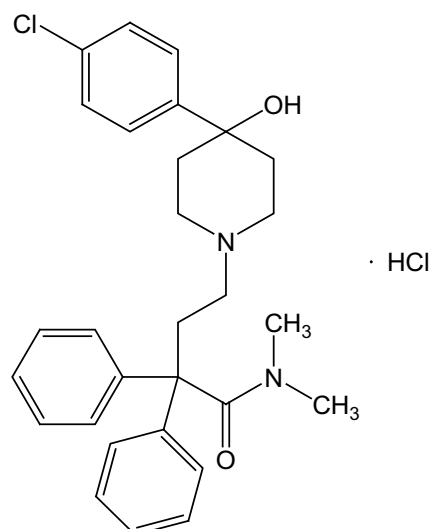


**D. (2R,4R)-2-[2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-2,6-Диметил-8-[[[(2S)-2-метилбутаноил]окси]-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафтален-1-ил]этил]-6-оксотетрагидро-2H-пиран-4-ил(3R,5R)-7-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-2,6-диметил-8-[[[(2S)-2-метилбутаноил]окси]-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафтален-1-ил]-3,5-дигидроксигептаноат** (димер ловастатина).

## ЛОПЕРАМИДА ГИДРОХЛОРИД

*Loperamidi hydrochloridum*

**LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE**



$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$

**М.м. 513,5**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лоперамида гидрохлорид содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-пиперидин-1-ил]-N,N-диметил-2,2-дифенилбутанамида гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Малорастворим в воде, легкорастворим в 96% спирте и в метаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО лоперамида гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО лоперамида гидрохлорида растворяют по отдельности в минимальном объеме метилхлорида *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

## ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО лоперамида гидрохлорида для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 1,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 17,0 г/л тетрабутиламмония гидросульфата *P*1;

– подвижная фаза В: ацетонитрил *P*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—15	90 → 30	10 → 70
15—17	30	70
17—19	30 → 90	70 → 10
19—24	90	10

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– температура: 35°C;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– коэффициент разделения пиков: не менее 1,5 ( $H_p$  — высота пика примеси G относи-

тельно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси G и примеси H);

– коэффициент разделения пиков: не менее 1,5 ( $H_p$  — высота пика примеси E относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси E и примеси A);

– хроматограмма должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО лоперамида гидрохлорида для проверки пригодности хроматографической системы.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 1,3; для примеси D — 1,7):

– примеси А, В, С, D, E, F, G, H (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D, E, F, G и H, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E, F, G и H, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Лоперамида гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96% спирта *P*, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

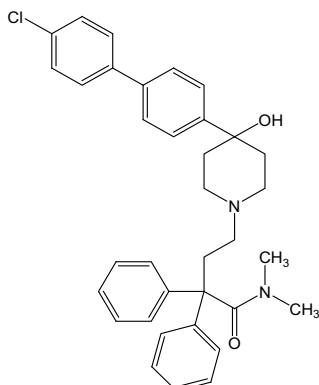
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 51,35 мг  $C_{29}H_{34}ClN_2O_2$ .

## ХРАНЕНИЕ

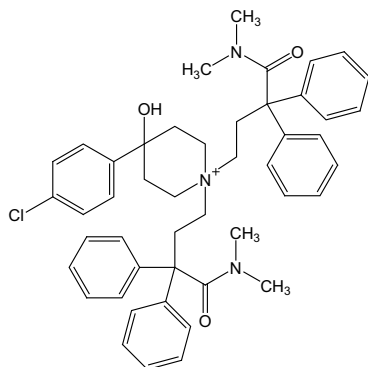
В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

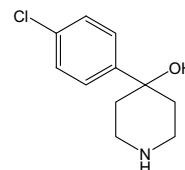
Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F, G, H.



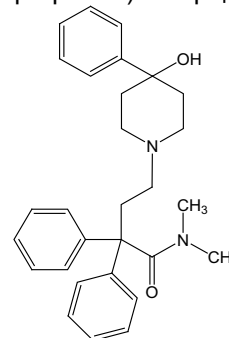
А. 4-[4-(4'-Хлорбифенил-4-ил)-4-гидроксиперидин-1-ил]-N,N-диметил-2,2-дифенилбутанамид.



В. 4-(4-Хлорфенил)-1,1-бис[4-(диметиламино)-4-оксо-3,3-дифенилбутил]-4-гидроксиперидин.



С. 4-(4-Хлорофенил)пиперидин-4-ол.



D. 4-(4-Гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-N,N-диметил-2,2-дифенилбутанамид.

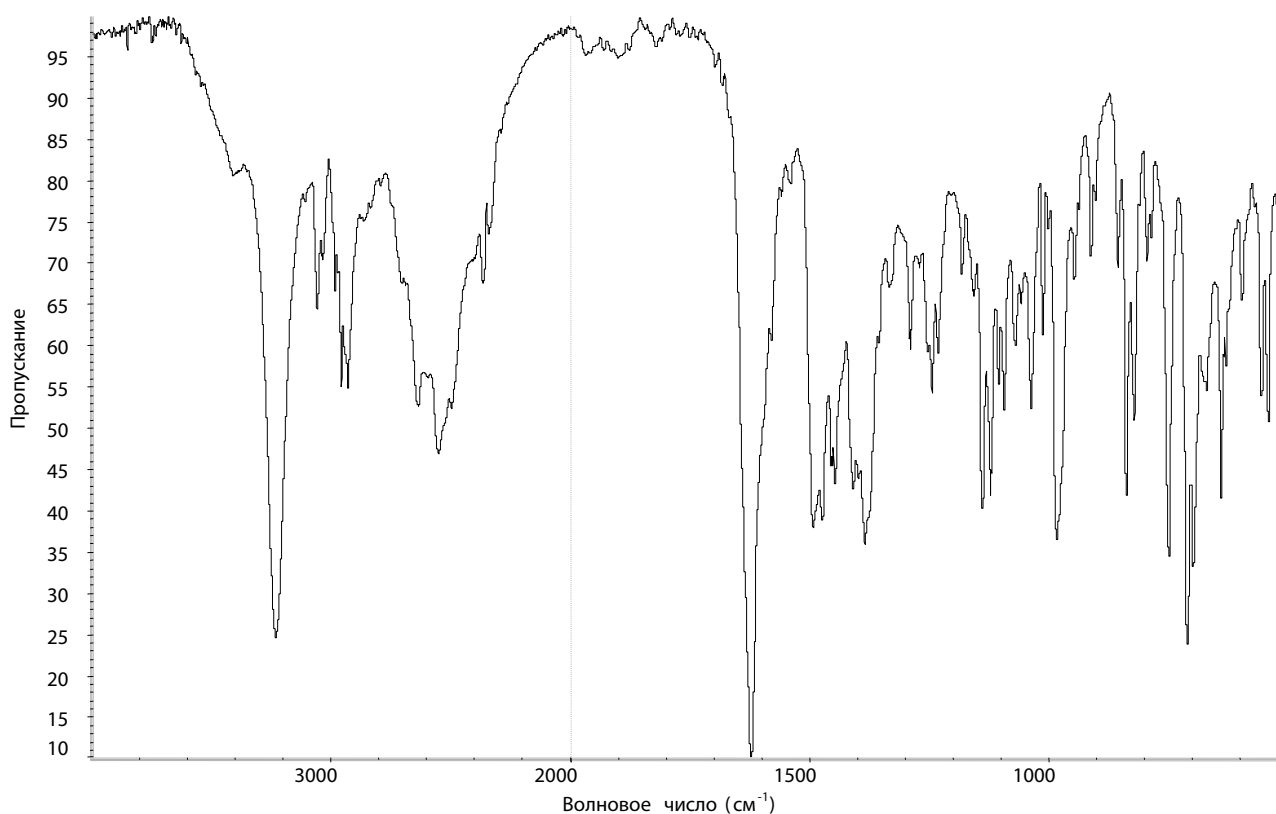
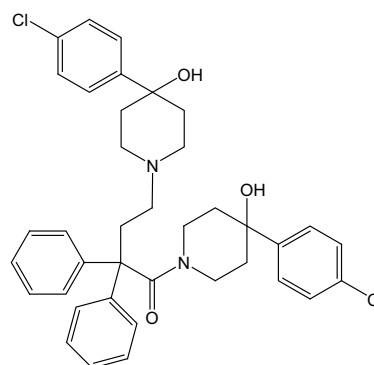
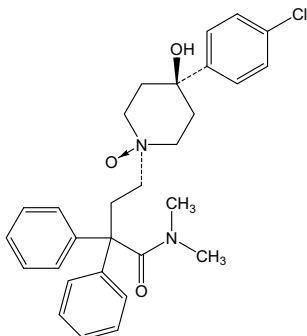


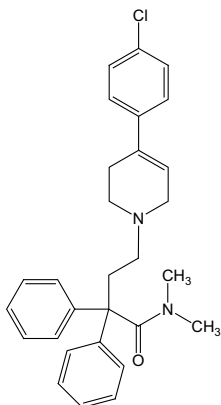
Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО лоперамида гидрохлорида.

Е. 4-(4-Хлорфенил)-1-[4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-2,2-дифенил-бутаноил]пиперидин-4-ол.

Ф. Лоперамида оксид.



Г. 4-[*цис*-4-(4-Хлорфенил)-4-гидрокси-1-оксидо-пиперидин-1-ил]-*N,N*-диметил-2,2-дифенил-бутанамид.

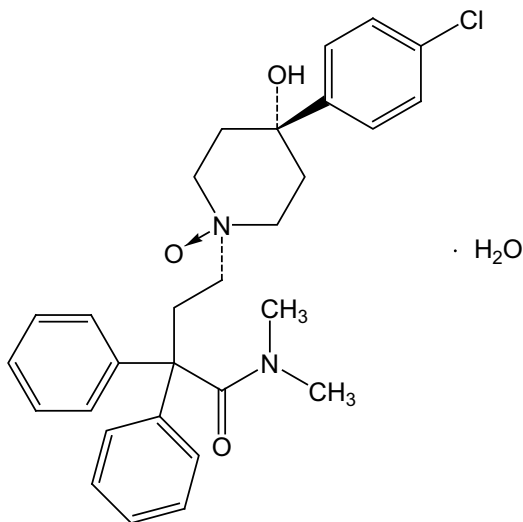


Н. 4-[4-(4-Хлорфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил]-*N,N*-диметил-2,2-дифенилбутанамид.

## ЛОПЕРАМИДА ОКСИД МОНОГИДРАТ

*Loperamidi oxidum monohydricum*

**LOPERAMIDE OXIDE MONOHYDRATE**



$C_{29}H_{33}ClN_2O_3 \cdot H_2O$

М.м. 511,1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лоперамида оксид моногидрат содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 4-[*транс*-4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-оксидопиперидин-1-ил]-*N,N*-диметил-2,2-дифенилбутанамида в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Слегка гигроскопичен.

Практически нерастворим в воде, легко-растворим в 96 % спирте и в метиленхлориде.

Температура плавления: около 152°C с разложением.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО лоперамида оксида моногидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мг ФСО лоперамида гидрохлорида растворяют в метаноле *P*, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным деактивированным по отношению к основаниям для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 17,0 г/л тетрабутиламмония гидросульфата *P*1;

– подвижная фаза В: ацетонитрил *P*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—15	90 → 30	10 → 70
15—17	30	70
17—19	30 → 90	70 → 10
19—24	90	10

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– температура: 35°C;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к лоперамида оксиду; время удержива-

ния — около 7 мин): примесь А — около 0,9; примесь В — около 1,11; примесь С — около 1,13.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– **разрешение:** не менее 3,8 между пиками лоперамида оксида и примеси А.

**Предельное содержание примесей:**

– **примеси А, В, С** (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующая каждой из примесей, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **любая другая примесь** (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего любой другой примеси, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **сумма примесей** (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих всем примесям, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Вода** (2.5.12). Не менее 3,4% и не более 4,2%. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Лоперамида оксид моногидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,350 г испытуемого образца растворяют в 50 мл смеси *кислота уксусная безводная Р* — *метилэтилкетон Р* (1:7, об/об) и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* с использованием 0,2 мл раствора *нафтолбензеина Р* в качестве индикатора.

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 49,30 мг  $C_{29}H_{33}ClN_2O_3$ .

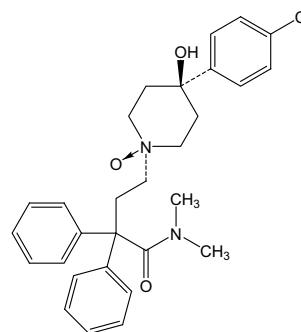
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* А, В, С.

А. Лоперамид.



В. 4-[*цис*-4-(4-Хлорфенил)-4-гидрокси-1-оксидо-пиперидин-1-ил]-*N,N*-диметил-2,2-дифенилбутанамид.

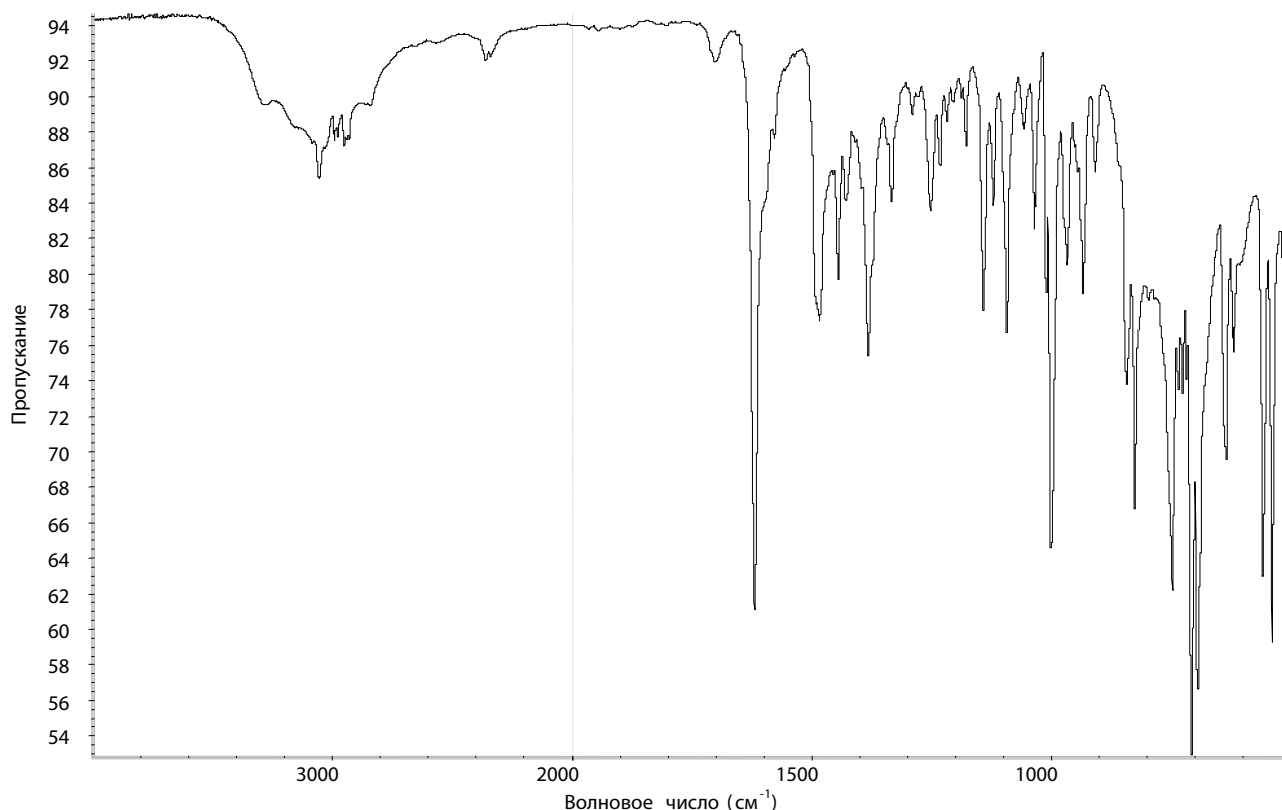
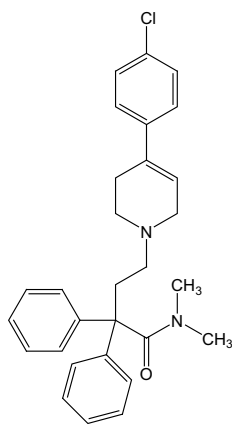


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО лоперамида оксида моногидрата.

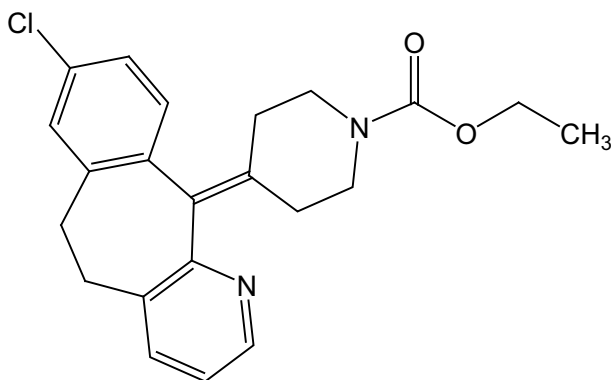


С. 4-[4-(4-Хлорфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-N,N-диметил-2,2-дифенилбутанамид.

## ЛОРАТАДИН

Loratadinum

**LORATADINE**



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

М.м. 382,9

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лоратадин содержит не менее 98,5% и не более 101,5% этил-4-(8-хлор-5,6-дигидро-11H-бензо[5,6]циклогепта-[1,2-b]пиридин-11-илиден)пиперидин-1-карбоксилата в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и в метаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО лоратадина # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО лоратадина растворяют по отдельности в минимальном объеме ацетона Р и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>5</sub>.

**Примесь Н.** Не более 0,1%. Газовая хроматография (2.2.28).

**Раствор внутреннего стандарта.** 25 мг изоамилбензоата Р растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 50 мл.

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в метиленхлориде Р, прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а), 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят метиленхлоридом Р до объема 5,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 25,0 мг ФСО лоратадина примеси Н растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** К 1,0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят метиленхлоридом Р до объема 5,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка капиллярная кварцевая длиной 25 м и диаметром 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р (толщина слоя 0,52 мкм);

– детектор: пламенно-ионизационный;

– газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

– скорость газа-носителя: 1,0 мл/мин;

– деление потока: 1:30;

– объем вводимой пробы: 1 мкл.

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—1	80
	1—23	80 → 300
	23—33	300
Блок ввода проб		260
Детектор		300

Относительное удерживание (по отношению к лоратадину; время удерживания — около 32 мин): примесь Н — около 0,33; изоамилбензоат — около 0,37.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси Н и изоамилбензоата;

– отношение сигнал/шум: не менее 10 для пика примеси Н.

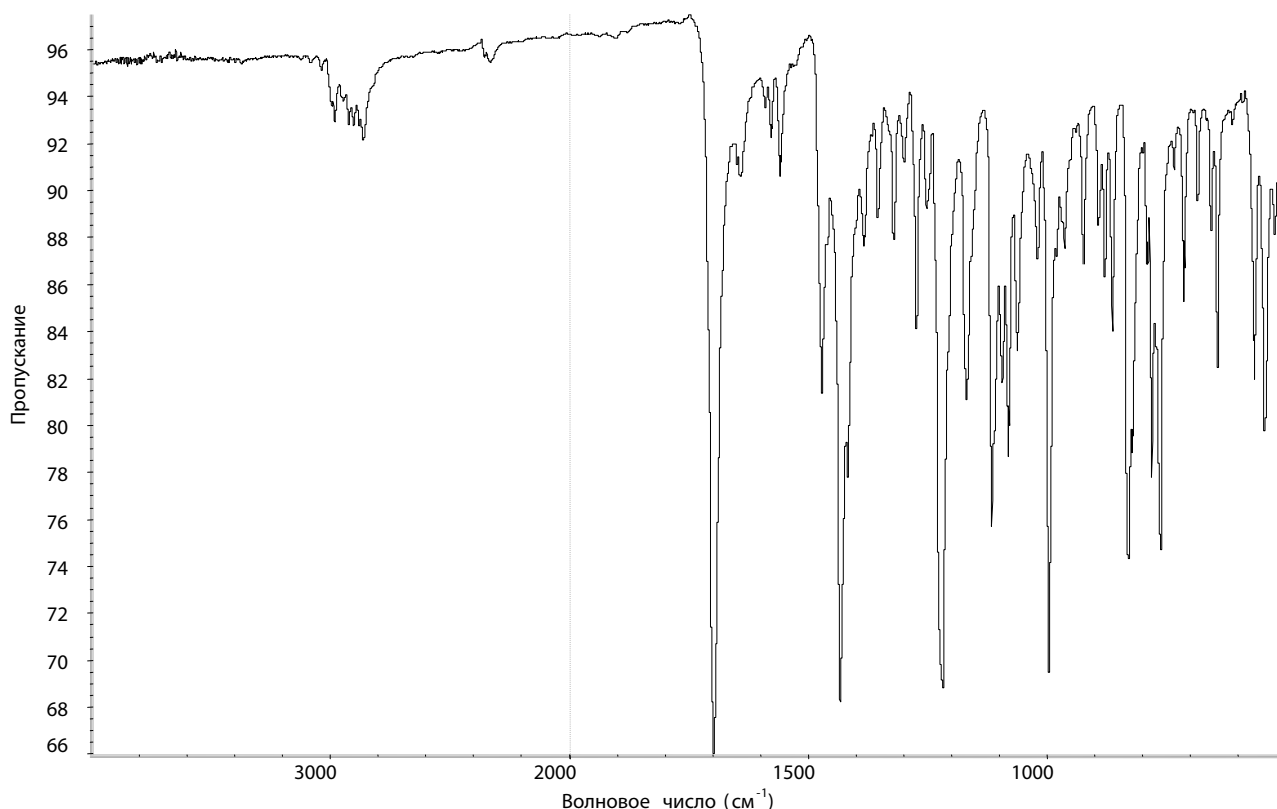


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО лоратадина.

*Предельное содержание примесей:*

– *примесь Н*: на хроматограмме раствора сравнения (b) рассчитывают отношение (*R*) площади пика примеси Н к площади пика изоамилбензоата; на хроматограмме испытуемого раствора рассчитывают отношение площади пика примеси Н к площади пика изоамилбензоата: полученное отношение не должно превышать 2-кратное значение *R*.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (a).* 5 мг ФСО лоратадина примеси *F* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10 мл.

*Раствор сравнения (b).* 5 мг ФСО лоратадина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А и Е) растворяют в подвижной фазе, прибавляют 0,5 мл раствора сравнения (a) и доводят подвижной фазой до объема 5 мл.

*Раствор сравнения (c).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм с очень низкой силанольной активностью;

– подвижная фаза: метанол *P* — раствор 6,8 г/л калия дигидрофосфата *P* (доведенный до pH  $2,80 \pm 0,05$  кислотой фосфорной *P*) — ацетонитрил *P* (30:35:40, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– температура: 40°C;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (c);

– время хроматографирования: 5-кратное время удерживания лоратадина.

*Идентификация пиков примесей:* для идентификации пиков примесей А и Е используют хроматограмму, прилагаемую к ФСО лоратадина для проверки пригодности хроматографической системы, и хроматограмму раствора сравнения (b).

*Относительное удерживание* (по отношению к лоратадину; время удерживания — около 12 мин): примесь D — около 0,2; примесь В — около 0,4; примесь F — около 0,9; примесь Е — около 1,1; примесь А — около 2,4; примесь С — около 2,7.

*Пригодность хроматографической системы:* раствора сравнения (b):

– коэффициент разделения пиков: не менее 2,5 ( $H_p$  — высота пика примеси Е относительно базовой линии;  $H_y$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси Е и лоратадина).

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэф-

фициенты: для примеси А — 1,7; для примеси Е — 3,4; для примеси F — 1,6):

– *примесь F* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *примеси А, В, С, D, Е* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего каждой из примесей, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, Е и F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *сумма примесей* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05%).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,015% (150 ppm). 1,33 г испытуемого образца прокалывают при температуре  $(800 \pm 25)^\circ\text{C}$ . Полученный остаток растворяют в 20 мл *воды дистиллированной Р* и, при необходимости, фильтруют через бумажный фильтр, свободный от сульфатов. Повторяют фильтрование с новыми бумажными фильтрами до получения не мутного фильтрата.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре  $105^\circ\text{C}$ .

**Сульфатная зола** (2.4.14, *метод А*). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Лоратадин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

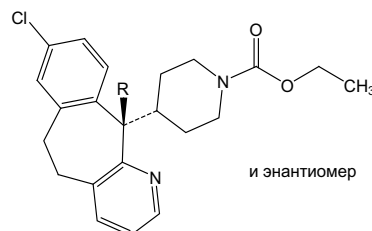
1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 38,29 мг  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ .

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е, F, H.*

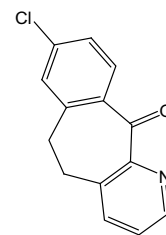
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять

тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): G.

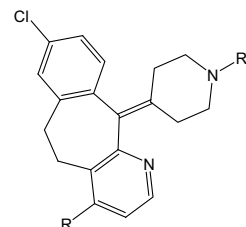


A. R = OH: Этил-4-[(11R)-8-хлор-11-гидрокси-6,11-дигидро-5H-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-*b*]-пиридин-11-ил]-пиперидин-1-карбоксилат.

F. R = F: Этил-4-[(11R)-8-хлор-11-фтор-6,11-дигидро-5H-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-*b*]-пиридин-11-ил]-пиперидин-1-карбоксилат.



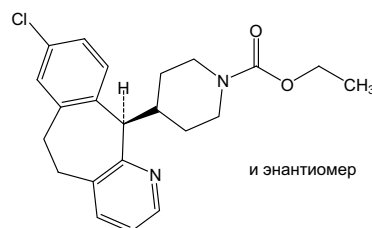
B. 8-Хлор-5,6-дигидро-11H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-он.



C. R = Cl, R' = CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: Этил-4-[4,8-дихлор-5,6-дигидро-11H-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-*b*]-пиридин-11-илиден]пиперидин-1-карбоксилат.

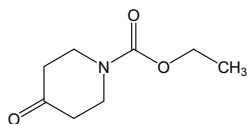
D. R = R' = H: 8-Хлор-11-(пиперидин-4-илиден)-6,11-дигидро-5H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин.

G. R = H, R' = CH<sub>3</sub>: 8-Хлор-11-(1-метилпиперидин-4-илиден)-6,11-дигидро-5H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин.

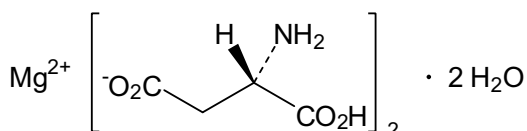


E. Этил-4-[(11R)-8-хлор-6,11-дигидро-5H-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.





Н. Этил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат.

**МАГНИЯ АСПАРТАТ ДИГИДРАТ***Magnesii aspartas dihydricus***MAGNESIUM ASPARTATE DIHYDRATE** $C_8H_{12}MgN_2O_8 \cdot 2H_2O$ 

М.м. 324,5

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Магния аспартат дигидрат содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % магния ди[(S)-2-аминогидробутан-1,4-диоата] в пересчете на безводное вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** 15 мг испытуемого образца прокалывают до образования белого остатка. Полученный остаток растворяют в 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, нейтрализуют раствором натрия гидроксида разведенным Р по красной лакмусовой бумаге Р и, при необходимости, фильтруют. Полученный раствор дает реакцию на магний (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 6,0 до 8,0. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +20,5 до +23,0 в пересчете на безводное вещество. 0,50 г испытуемого образца растворяют в растворе 515 г/л кислоты хлористоводородной Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (a).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (a).** 10 мг ФСО магния аспартата дигидрата растворяют в воде Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (c).** 10 мг ФСО магния аспартата дигидрата и 10 мг ФСО глутаминовой кислоты растворяют в 2 мл воды Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная Р — вода Р — бутанол Р (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (c):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 5 мл воды Р.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,05 % (500 ppm). К 12 мл раствора S прибавляют 3 мл воды дистиллированной Р и выдерживают в течение 30 мин.

**Аммония соли** (2.4.1, метод В). Не более 0,02 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm  $NH_4$ ) Р.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,005 % (50 ppm). 0,20 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, встряхива-

ют трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетом *P1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды *P* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в 20 мл воды *P* при слабом нагревании. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не менее 10,0 % и не более 14,0 %. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца. Испытуемый образец растворяют в 10 мл формамида *P1* при температуре 50 °С предохраняя от попадания влаги, прибавляют 10 мл метанола безводного *P* и охлаждают. Параллельно проводят контрольный опыт.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

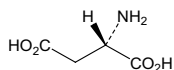
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Магния аспартат дигидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,260 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P* и проводят комплексометрическое определение магния (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 28,85 мг  $C_8H_{12}MgN_2O_8$ .

#### ПРИМЕСИ



А. Аспарагиновая кислота.

## МАГНИЯ ГИДРОКСИД

*Magnesii hydroxidum*

### MAGNESIUM HYDROXIDE

$Mg(OH)_2$

М.м. 58,32

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Магния гидроксид содержит не менее 95,0 % и не более 100,5 %  $Mg(OH)_2$ .

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый мелкий аморфный порошок.

Практически нерастворим в воде. Растворяется в разведенных кислотах.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты азотной разведенной *P* и ней-

трализуют раствором натрия гидроксида разведенным *P*. Полученный раствор дает реакцию на магний (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при прокаливании» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 50 мл кислоты уксусной *P* и 50 мл воды дистиллированной *P*, при этом допускается незначительное выделение пузырьков газа. Кипятят в течение 2 мин, охлаждают и доводят кислотой уксусной разведенной *P* до объема 100 мл. При необходимости (мутный раствор) фильтруют через предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый или кварцевый фильтр с подходящим размером пор для получения прозрачного фильтрата. # Фильтр с остатком используют для испытания «Вещества, нерастворимые в кислоте уксусной».

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>3</sub>.

**Растворимые вещества.** Не более 2,0 %. 2,00 г испытуемого образца смешивают с 100 мл воды *P* и кипятят в течение 5 мин. Горячую смесь фильтруют через стеклокерамический фильтр (ПОР 40) (2.1.2). Фильтрат охлаждают и доводят водой *P* до объема 100 мл. 50 мл полученного раствора выпаривают досуха и сушат остаток при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса полученного остатка не должна превышать 20 мг.

**Вещества, нерастворимые в кислоте уксусной.** Не более 0,1 %. Остаток, полученный при фильтровании раствора S, промывают, высушивают и прокаливают при температуре (600 ± 50) °С. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,1 %. 1 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,5 %. 0,6 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Мышьяк** (2.4.2, метод А). Не более 0,0004 % (4 ppm). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

**Кальций** (2.4.3). Не более 1,5 %. 1,3 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 150 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на кальций.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,07 %. 0,15 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 10 мл. 1 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,003 % (30 ppm). 2,0 г испытуемого об-

разца растворяют в 20 мл *раствора кислоты хлористоводородной Р1* и встряхивают с 25 мл *метилизобутилкетона Р* в течение 2 мин. Выдерживают до разделения слоев. Выпаривают водный слой досуха, полученный остаток растворяют в 30 мл *воды Р*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р*.

**Потеря в массе при прокаливании.** Не менее 29,0 % и не более 32,5 %. 0,5 г испытуемого образца постепенно прокаливают при температуре  $(900 \pm 50)^\circ\text{C}$  до постоянной массы.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Магния гидроксид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:10, на питательные среды № 2, № 8 и № 11 — из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в смеси из 20 мл *воды Р* и 2 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и проводят комплексометрическое определение магния (2.5.11).

1 мл 0,1 М *раствора натрия эдетата* соответствует 5,832 мг  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ .

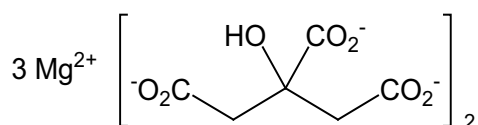
#### # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## МАГНИЯ ЦИТРАТ БЕЗВОДНЫЙ

*Magnesii citras anhydricus*

**MAGNESIUM CITRATE, ANHYDROUS**



$\text{Mg}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$

М.м. 451,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тримagnesия бис(2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат). Содержит не менее 15,0 % и не более 16,5 % Mg в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый мелкий порошок. Слегка гигроскопичен.

Растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Растворяется в кислоте хлористоводородной разведенной.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на цитраты (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец дает реакцию на магний (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец выдерживает испытание «рН» как указано в разделе «Испытания».

**Д.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, нагревая при температуре  $60^\circ\text{C}$ , охлаждают и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность (2.2.1).** Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон III.

**Цветность (2.2.2, метод II).** Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $\text{Y}(\text{Ж})_7$  или  $\text{BY}(\text{КЖ})_6$ .

**рН (2.2.3).** От 6,0 до 8,5. Измеряют рН раствора S.

**Оксалаты.** Не более 0,028 % (280 ppm). 0,50 г испытуемого образца растворяют в 4 мл *воды Р*, прибавляют 3 мл *кислоты хлористоводородной Р*, 1 г *цинка активированного Р* и выдерживают в течение 5 мин. Жидкость переносят в пробирку, содержащую 0,25 мл раствора 10 г/л *фенилгидразина гидрохлорида Р*, нагревают до кипения, быстро охлаждают, переносят в мерный цилиндр, прибавляют равный объем *кислоты хлористоводородной Р*, 0,25 мл *раствора калия феррицианида Р*, встряхивают и выдерживают в течение 30 мин. Розовая окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее эталона, приготовленного аналогично и в то же самое время с использованием 4 мл раствора 50 мг/л *кислоты щавелевой Р*.

**Сульфаты (2.4.13).** Не более 0,2 %. 1,5 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл.

**Кальций (2.4.3).** Не более 0,2 %. 1,0 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл.

**Железо (2.4.9).** Не более 0,01 % (100 ppm). 2,0 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 10 мл.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод А).** Не более 0,001 % (10 ppm). 5,0 г испытуемого образца растворяют в 15 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* при нагревании, доводят *раствором аммиака Р* до рН 3,5 и разводят *водой дистиллированной Р* до объема 50 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 3,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре  $(180 \pm 10)^\circ\text{C}$  в течение 5 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Магния цитрат безводный в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды Р* и проводят комплексометрическое определение магния (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 2,431 мг Mg.

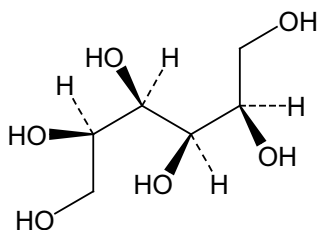
#### ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом воздухонепроницаемом контейнере.

## МАННИТ

*Mannitolum*

**MANNITOL**



$C_6H_{14}O_6$

М.м. 182,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Маннит содержит не менее 98,0% и не более 102,0% D-маннитола в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо сыпучие гранулы.

Легкорастворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* С.

*Вторая идентификация:* А, В, D.

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +23 до +25 в пересчете на безводное вещество. 2,00 г испытуемого вещества и 2,6 г *динатрия тетрабората Р* растворяют в 20 мл *воды Р* при температуре 30°C и встряхивают в течение 15—30 мин без дальнейшего нагревания. Полученный прозрачный раствор доводят *водой Р* до объема 25,0 мл.

**В.** Температура плавления (2.2.14): от 165°C до 170°C.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО маннита # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то 25 мг испытуемого образца и 25 мг ФСО маннита помещают по отдельности в стеклянные сосуды и растворяют в 0,25 мл *воды дистиллированной Р* без нагревания. Полученные растворы должны быть прозрачными. Выпаривают досуха в микроволновой печи с мощностью от 1000 Вт до 1300 Вт в течение 15—30 мин или при температуре 100°C в вакууме. Образуются нелипкие порошки белого или слегка желтоватого цвета, которые используют для получения новых спектров.

**D.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 25 мг испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 25 мг ФСО маннита растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 25 мг маннита *Р* и 25 мг сорбита *Р* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G *Р*.

*Подвижная фаза:* *вода Р* — *этилацетат Р* — *пропанол Р* (10:20:70, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 2 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором 4-аминобензойной кислоты *Р*, высушивают в потоке холодного воздуха до удаления запаха ацетона, нагревают при температуре 100°C в течение 15 мин, охлаждают, опрыскивают раствором 2 г/л *натрия перйодата Р*, высушивают в потоке холодного воздуха и нагревают при температуре 100°C в течение 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Удельная электропроводность** (2.2.38). Не более 20 мкС·см<sup>-1</sup>. 20,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, приготовленной из *воды дистиллированной Р*, при нагревании от 40°C до 50°C и

доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. Охлаждают и измеряют удельную электропроводность при слабом перемешивании на магнитной мешалке.

**Восстанавливающие сахара.** Не более 0,2% в пересчете на глюкозу. 5,0 г испытуемого образца растворяют при осторожном нагревании в 25 мл воды *P*, охлаждают, прибавляют 20 мл медно-цитратного раствора *P* и несколько стеклянных бусин, использующихся в качестве центров парообразования. Нагревают таким образом, чтобы раствор закипел через 4 мин, и поддерживают кипение в течение 3 мин. Быстро охлаждают и прибавляют 100 мл раствора 2,4% (об/об) кислоты уксусной ледяной *P* и 20,0 мл 0,025 *M* раствора йода. При постоянном перемешивании прибавляют 25 мл смеси хлористоводородная кислота *P* — вода *P* (6:94, об/об). После полного растворения осадка избыток йода титруют 0,05 *M* раствором натрия тиосульфата, используя 1 мл раствора крахмала *P* в качестве индикатора, который прибавляют в конце титрования. На титрование должно быть израсходовано не менее 12,8 мл 0,05 *M* раствора натрия тиосульфата.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в 25 мл воды *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 0,50 г ФСО маннита растворяют в 2,5 мл воды *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 0,5 мл раствора сравнения (b) доводят водой *P* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 0,5 г маннита *P* и 0,5 г сорбита *P* (примесь А) растворяют в 5 мл воды *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (е).** 0,1 г мальтита *P* (примесь В) и 0,5 г изомальта *P* (примесь С) растворяют в 5 мл воды *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,3 м и диаметром 7,8 мм, заполненная катионообменной смолой сильной (кальциевой формой) *P* с размером частиц 9 мкм;
- температура:  $(85 \pm 1)^\circ\text{C}$ ;
- подвижная фаза: дегазированная вода *P*;
- скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;
- рефрактометрический детектор, уравновешенный до постоянной температуры;
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (с), (d) и (е);
- время хроматографирования: 2-кратное время удерживания маннита.

**Относительное удерживание** (по отношению к манниту; время удерживания — около 22 мин): примесь С (элюируется двумя пиками) — около 0,7; примесь В — около 0,8; примесь А — около 1,2.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (d):

- разрешение: не менее 2 между пиками маннита и примеси А.

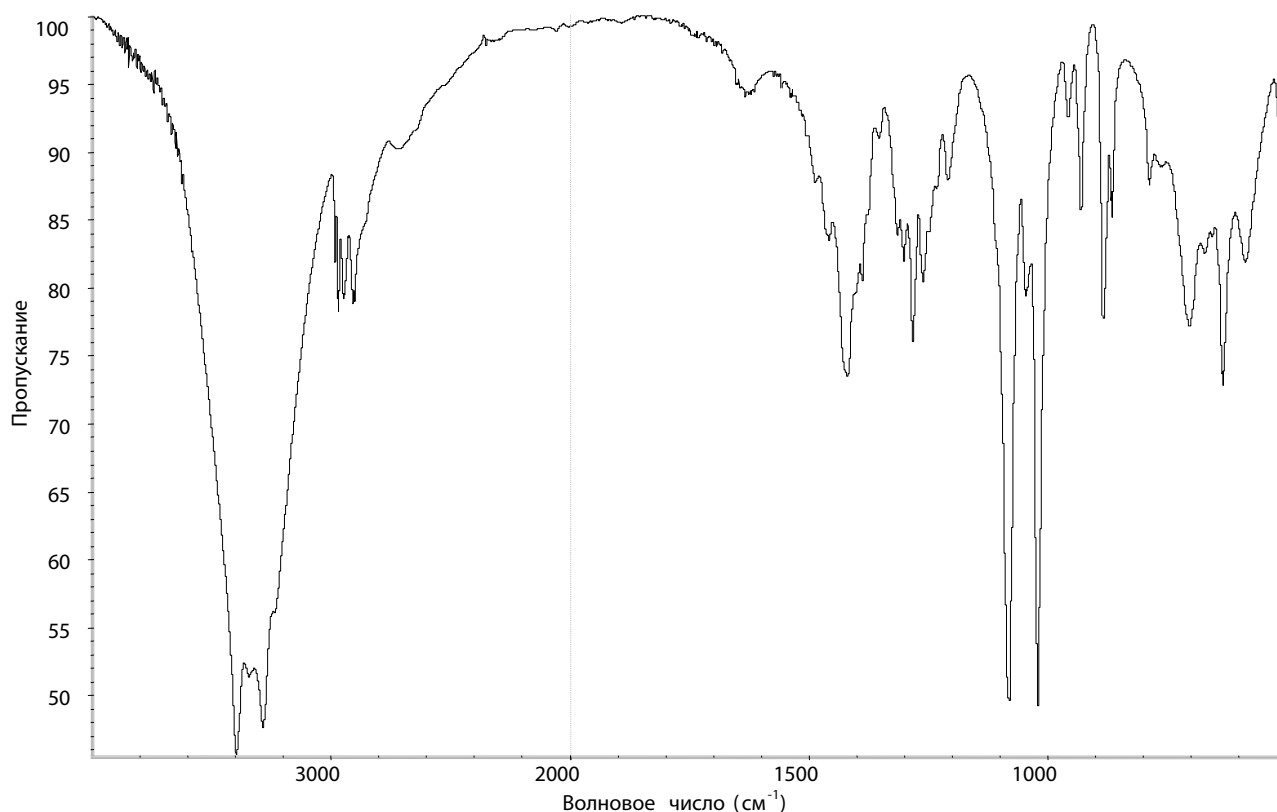


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО маннита в дисках с калия бромидом *P*.

**Предельное содержание примесей:**

– *примеси А, В* (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А и В, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примесь С* (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей двух пиков, соответствующих примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В и С, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– *сумма примесей* (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,05%).

**Свинец** (2.4.10). Не более 0,00005% (0,5 ppm). Испытуемый образец растворяют в 150,0 мл указанной смеси растворителей.

**Никель** (2.4.15). Не более 0,0001% (1 ppm). Испытуемый образец растворяют в 150,0 мл указанной смеси растворителей.

**Вода** (2.5.12). Не более 0,5%. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца. В качестве растворителя используют смесь из равных объемов *метанола безводного Р* и *формамида Р* при температуре около 50°C.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14).

– Менее 4 МЕ/г, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения с концентрацией маннита не более 100 г/л без последующей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

– Менее 2,5 МЕ/г, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения с концентрацией маннита более 100 г/л без последующей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Маннит в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_{31}H_{52}O_3$  в процентах рассчитывают с учетом содержания маннита в *ФСО маннита*.

**МАРКИРОВКА**

При необходимости указывают:

– максимальное содержание бактериальных эндотоксинов;

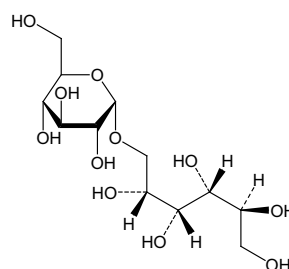
– субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения.

**ПРИМЕСИ**

*Специфицированные примеси:* А, В, С.

А. Сорбит.

В. Мальтит.



С. Изомальт.

**МЕДИ СУЛЬФАТ БЕЗВОДНЫЙ**

*Cupri sulfas anhydricus*

**COPPER SULPHATE, ANHYDROUS**

$CuSO_4$

**М.м. 159,6**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Меди сульфат безводный содержит не менее 99,0% и не более 101,0%  $CuSO_4$  в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Зеленовато-серый порошок. Очень гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, малорастворим в метаноле, практически нерастворим в 96% спирте.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** К 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют несколько капель *раствора аммиака разведенного Р2*. Образуется синий осадок, который растворяется при дальнейшем прибавлении *раствора аммиака разведенного Р2* и появляется темносинее окрашивание.

**В.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**С.** 1 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 5 мл. Полученный раствор дает реакцию (a) на сульфаты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,6 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,015 % (150 ppm). 10 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор в пробирке просматривают на черном фоне горизонтально.

**Железо.** Не более 0,015 % (150 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый раствор.** 0,32 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 2,5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

**Растворы сравнения.** Для приготовления растворов сравнения используют эталонный раствор железа (20 ppm Fe) *P* и 2,5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P*. Доводят объем полученного раствора до 25,0 мл водой *P*.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения железа.

**Длина волны:** 248,3 нм.

**Генератор атомного пара:** воздушно-бутановое пламя.

**Свинец.** Не более 0,005 % (50 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый раствор.** 1,6 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 2,5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

**Раствор сравнения.** Для приготовления растворов сравнения используют эталонный раствор свинца (100 ppm Pb) *P* и 2,5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P*. Доводят объем полученного раствора до 25,0 мл водой *P*.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения свинца.

**Длина волны:** 217,0 нм.

**Генератор атомного пара:** воздушно-бутановое пламя.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре (250±10)°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Меди сульфат безводный в условиях испытаний не обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,125 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды *P*, прибавляют 2 мл кислоты серной *P*, 3 г калия йодида *P* и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве ин-

дикатора 1 мл раствора крахмала *P*, который прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 15,96 мг CuSO<sub>4</sub>.

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## МЕДИ СУЛЬФАТ ПЕНТАГИДРАТ

*Cupri sulfas pentahydricus*

**COPPER SULPHATE, PENTAHYDRATE**

CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O

М.м. 249,7

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Меди сульфат пентагидрат содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Синий кристаллический порошок или прозрачные синие кристаллы.

Легкорастворим в воде, растворим в метаноле, практически нерастворим в 96 % спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют несколько капель раствора аммиака разведенного *P2*. Образуется синий осадок, который растворяется при дальнейшем прибавлении раствора аммиака разведенного *P2*, и появляется темносинее окрашивание.

**В.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании» как указано в разделе «Испытания».

**С.** 1 мл раствора S доводят водой *P* до объема 5 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,01 % (100 ppm). 10 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор в пробирке просматривают на черном фоне горизонтально.

**Железо.** Не более 0,01 % (100 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

**Испытуемый раствор.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 2,5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

**Растворы сравнения.** Для приготовления растворов сравнения используют эталонный раствор железа (20 ppm Fe) *P* и 2,5 мл кисло-

ты азотной, свободной от свинца, *P*. Доводят объем полученного раствора до 25,0 мл водой *P*.

*Источник излучения:* лампа с полым катодом для определения железа.

*Длина волны:* 248,3 нм.

*Генератор атомного пара:* воздушно-бутановое пламя.

**Свинец.** Не более 0,005 % (50 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

*Испытуемый раствор.* 1,6 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 2,5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

*Раствор сравнения.* Для приготовления растворов сравнения используют эталонный раствор свинца (100 ppm *Pb*) *P* и 2,5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P*. Доводят объем полученного раствора до 25,0 мл водой *P*.

*Источник излучения:* лампа с полым катодом для определения свинца.

*Длина волны:* 217,0 нм.

*Генератор атомного пара:* воздушно-бутановое пламя.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 35,0 % и не более 36,5 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре (250±10)°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Меди сульфат пентагидрат в условиях испытаний обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

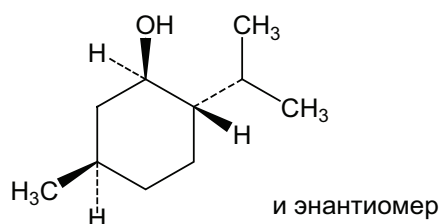
0,200 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды *P*, прибавляют 2 мл кислоты серной *P*, 3 г калия йодида *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*, который прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата соответствует 24,97 мг  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

## МЕНТОЛ РАЦЕМИЧЕСКИЙ

*Mentholum racemicum*

**MENTHOL, RACEMIC**



$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$

М.м. 156,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-Метил-2-(1-метилэтил)циклопексанол. Смесь из равных частей энантиомеров.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Текущий или агломерированный кристаллический порошок либо призматические или игольчатые бесцветные блестящие кристаллы.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и в петролейном эфире, легкорастворим в жирных маслах и в вазелиновом масле, очень мало растворим в глицерине.

Температура плавления: около 34°C.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, С.

*Вторая идентификация:* В, D.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Угол оптического вращения» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 25 мг ФСО ментола растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G *P*.

*Подвижная фаза:* этилацетат *P* — толуол *P* (5:95, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 2 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе до удаления растворителей.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 5—10 мин.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (b) соответствует по расположению и размеру основному пику на хроматограмме раствора сравнения (c).

**D.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в 0,5 мл пиридина безводного *P* и прибавляют 3 мл раствора 150 г/л динитробензоилхлорида *P* в пиридине безводном *P*. Нагревают на водяной бане в течение 10 мин, прибавляют 7,0 мл воды *P* небольшими порциями при перемешивании и выдерживают в ледяной бане в течение 30 мин. Образуется осадок. Раствор отстаивают.



вают и сливают надосадочную жидкость. Осадок дважды промывают ледяной водой *P* порциями по 5 мл, перекристаллизовывают из 10 мл ацетона *P*, промывают ледяным ацетоном *P* и сушат при температуре 75°C и давлении, не превышающем 2,7 кПа, в течение 30 мин. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов: от 130°C до 131°C.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,50 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96% спирта *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор остается бесцветным. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От -0,2° до +0,2°. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

**Испытуемый раствор (а).** 0,20 г испытуемого образца растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят метиленхлоридом *P* до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 40,0 мг испытуемого образца и 40,0 мг изоментола *P* растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 0,10 мл испытуемого раствора (а) доводят метиленхлоридом *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 40,0 мг ФСО ментола растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка стеклянная длиной 2,0 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная диатомитом для газовой хроматографии *P*, импрегнированным 15% (м/м) макрозола 1500 *P*;

– газ-носитель: азот для хроматографии *P*;

– скорость газа-носителя: 30 мл/мин;

– температура: колонка — 120°C, блок ввода проб — 150°C, детектор — 200°C;

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: 1 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания ментола.

**Пригодность хроматографической системы:**

– разрешение: не менее 1,4 между пиками ментола и изоментола на хроматограмме раствора сравнения (а);

– отношение сигнал/шум: не менее 5 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Предельное содержание примесей:** испытуемый раствор (а):

– сумма примесей: не более 1%.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики, площадь которых менее 0,05% площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (а).

**Остаток после выпаривания.** Не более 0,05%. 2,00 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане и сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 1 ч. Масса остатка не должна превышать 1,0 мг.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ментол рацемический в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

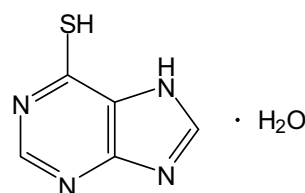
#### # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре от 8°C до 15°C.

## МЕРКАПТОПУРИН

*Mercaptopurinum*

### MERCAPTOPURINE



$C_5H_4N_4S_2 \cdot H_2O$

М.м. 170,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Меркаптопурин содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 7H-пурин-6-тиола в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, малорастворим в 96% спирте. Растворяется в растворах гидроксидов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл диметилсульфоксида *P* и доводят 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до

объема 100 мл. 5 мл полученного раствора доводят 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 200 мл. На спектре поглощения (2.2.25) полученного раствора в диапазоне длин волн от 230 нм до 350 нм обнаруживается только один максимум при 325 нм.

**В.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 20 мл 96% спирта Р, нагретого до температуры 60°C, и прибавляют 1 мл насыщенного раствора ртути ацетата Р в 96% спирте Р. Образуется белый осадок.

**С.** 20 г испытуемого образца растворяют в 20 мл 96% спирта Р, нагретого до температуры 60°C, и прибавляют 1 мл раствора 10 г/л свинца ацетата Р в 96% спирте Р. Образуется желтый осадок.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Гипоксантин.** Не более 2,0%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл диметилсульфоксида Р и доводят метанолом Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения.** 10 мг гипоксантина Р растворяют в 10 мл диметилсульфоксида Р и доводят метанолом Р до объема 100 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

**Подвижная фаза:** аммиака раствор концентрированный Р — вода Р — ацетон Р (3:7:90, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее гипоксантину, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Вода** (2.5.12). Не менее 10,0% и не более 12,0%. Определение проводят из 0,250 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Меркаптопурин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 50 мл диметилформамида Р и титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 15,22 мг C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

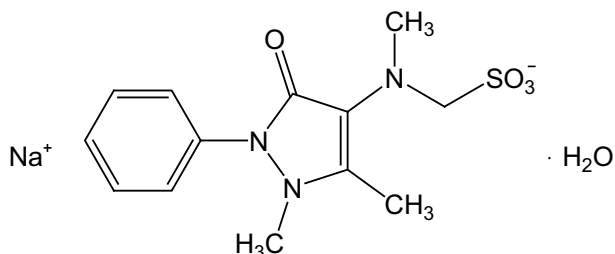
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ (# АНАЛЬГИН)

*Metamizolum natricum*

#### METAMIZOLE SODIUM



C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S · H<sub>2</sub>O

М.м. 351,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метамизол натрия содержит не менее 99,0% и не более 101,0% натрия [(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-N-метиламино]метансульфоната в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**Первая идентификация:** А, D.

**Вторая идентификация:** В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО метамизола натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р. Появляется синее окрашивание, которое быстро тускнеет и в течение нескольких минут переходит в интенсивное красное окрашивание.

**С.** 0,10 г испытуемого образца помещают в пробирку, прибавляют несколько стеклянных бусин и растворяют в 1,5 мл воды Р. Прибавляют 1,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и помещают на открытом конце пробирки фильтровальную бумагу, смоченную раствором 20 мг калия йодата Р в 2 мл раствора крахмала Р и осторожно нагревают. Выделяющиеся пары серы диоксида окрашивают фильтровальную бумагу в синий цвет. После осторожного нагревания в течение 1 мин в отверстие пробирки помещают стеклянную палочку с каплей раствора 10 г/л натриевой соли хромотроповой кислоты Р в кислоте серной Р. В течение 10 мин в капле реактива появляется сине-фиолетовое окрашивание.

**Д.** 0,5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», дают реакцию (а) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 40 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод I). Окраска свежеприготовленного раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Кислотность или щелочность.** К 5 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P1. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Буферный раствор pH 7,0. К 1000 объемов раствора 6,0 г/л натрия дигидрофосфата P прибавляют 1 объем триэтиламина P и доводят до pH 7,0 раствором натрия гидроксида концентрированным P.

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле P и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО метамизола примеси А растворяют в метаноле P и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом P до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 40 мг ФСО метамизола натрия растворяют в метаноле P и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (d).** 10 мл раствора сравнения (с) кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин (примесь C *in situ*). Охлаждают до комнатной температуры и доводят метанолом P до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (е).** К 6 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1 мл раствора сравнения (с).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: метанол P — буферный раствор pH 7,0 (28:72, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (d) и (е);

– время хроматографирования: 3,5-кратное время удерживания метамизола.

**Порядок выхода пиков:** примесь А, метамизол, примесь В, примесь С, примесь D.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (е):

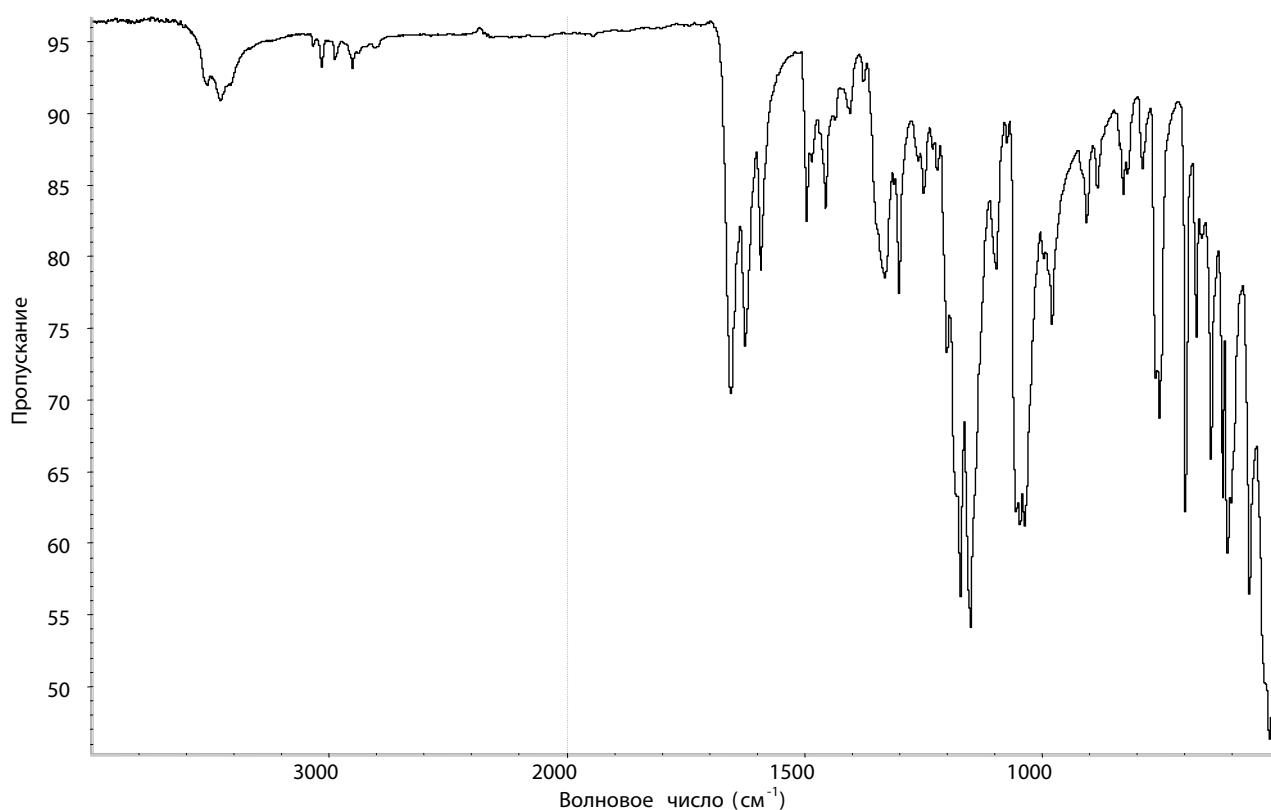


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО метамизола натрия.

– *разрешение*: не менее 2,5 между пиками примеси А и метамизола.

*Предельное содержание примесей*:

– *примесь С* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примеси А, В, D* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В и D, не должны превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,025 %).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,1 %. 0,150 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 15 мл этим же растворителем.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002 % (20 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 12 мл свежеприготовленного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (2 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 4,9 % и не более 5,3 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Метамизол натрия в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

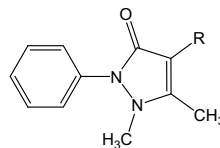
0,200 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, предварительно охлажденной в ледяной бане, и немедленно титруют 0,05 М раствором йода по каплям, растворяя образующийся осадок перемешиванием раствора после каждого прибавления титранта. В конце титрования прибавляют 2 мл раствора крахмала Р и титруют до тех пор, пока синяя окраска раствора не будет сохраняться в течение не менее 2 мин. Температура раствора во время титрования не должна превышать 10 °С.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,67 мг  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



А. R = NHCHO: 4-Формиламино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он.

В. R = NH<sub>2</sub>: 4-Амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он.

С. R = NHCH<sub>3</sub>: 4-Метиламино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он.

D. R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: 4-Диметиламино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он.

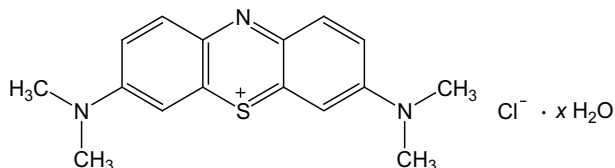
### МЕТИЛТИОНИНИЯ ХЛОРИД (# МЕТИЛЕНОВЫЙ СИНИЙ)

*Methylthioninii*

*chloridum*

(# *Methylenum Coeruleum*)

#### METHYLTHIONINIUM CHLORIDE



$C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot xH_2O$

М.м. 319,9 (безводный)

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метилтиониния хлорид содержит не менее 95,0 % и не более 101,0 % 3,7-бис(диметиламино)-фенотиазин-5-илия хлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Темно-синий кристаллический порошок с медно-красным блеском или зеленые с бронзоватым блеском кристаллы.

Растворим в воде, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 5 мл полученного раствора доводят кислотой хлористоводородной разведенной Р до объема 100 мл.

*Диапазон длин волн:* от 240 нм до 800 нм.

*Максимумы поглощения:* при 255—260 нм, 285—290 нм, 675—685 нм и 740—750 нм.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО метилтиониния хлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят до объема 10 мл метанолом *P*.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

*Подвижная фаза:* кислота муравьиная безводная *P* — пропанол *P* (20:80, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 2 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 8 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе в защищенном от света месте.

*Проявление:* пластинку просматривают при дневном свете.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения. Допускается наличие вторичного пятна выше каждого основного пятна.

**С.** 1 мг испытуемого образца растворяют в воде *P*, прибавляют 1 мл кислоты уксусной ледяной *P*, 0,1 г порошка цинка *P* и нагревают до кипения. Раствор обесцвечивается. Полученный раствор фильтруют и встряхивают. Фильтрат синее при воздействии воздуха.

**Д.** 50 мг испытуемого образца прокалывают с 0,5 г натрия карбоната безводного *P*. После охлаждения остаток растворяют в 10 мл азотной кислоты разбавленной *P* и фильтруют. Фильтрат без дальнейшего прибавления кислоты азотной разведенной *P* дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Вещества, нерастворимые в метаноле.** Не более 1,0%. К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 20 мл метанола *P* и кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин. Фильтруют через предварительно взвешенный стеклянный фильтр (ПОР 40). Фильтр промывают метанолом *P* до появления бесцветного фильтрата. Фильтр высушивают при температуре 100°C и взвешивают. Масса остатка на фильтре не должна превышать 10,0 мг.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 15,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 7,5 мг ФСО метилтиониния примеси *A* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 7 мкм;

– подвижная фаза: 27 объемов ацетонитрила *P* и 73 объема смеси из 3,4 мл кислоты фосфорной *P* и 1000 мл воды *P*;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 246 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания метилтиониния.

*Относительное удерживание* (по отношению к метилтионинию; время удерживания — около 11 мин): примесь *A* — около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 1,5 между пиком примеси *A* и пиком метилтиониния; при необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

*Предельное содержание примесей:*

– примесь *A* (не более 5,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси *A*, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– любая другая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси *A*, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей, кроме примеси *A* (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси *A*, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,1%).

**Металлы.** Атомно-эмиссионная спектрометрия (2.2.22) в плазме аргона, в качестве детектора используют стандартную оптическую систему или масс-спектрометр. В случае использования масс-спектрометра в качестве внутреннего стандарта используют индий.

*Испытуемый раствор.* В мерной колбе вместимостью 10 мл растворяют при перемешивании 100 мг испытуемого образца в 9 мл воды *P*, прибавляют 100,0 мкл раствора 10 мкг/мл индия, приготовленного из исходного эталонного раствора для атомной спектрометрии (1,000 г/л) *P* индия в азотной кислоте *P*, разведенной в 50 раз водой *P*. Объем полученного раствора доводят водой *P* до 10,0 мл.

**Раствор сравнения.** В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 10,0 мл эталонного раствора, приготовленного из *исходных эталонных растворов для атомной спектрометрии* (1,000 г/л) *P* соответствующих элементов и разведенного *водой P*, содержащего 1,00 мкг/мл каждого определяемого элемента. К полученному раствору прибавляют 1,00 мл раствора 10 мкг/мл индия, приготовленного из *исходного эталонного раствора для атомной спектрометрии* (1,000 г/л) *P* индия в азотной кислоте *P* разведенной в 50 раз *водой P*. Объем полученного раствора доводят *водой P* до 100,0 мл.

**Контрольный раствор.** Раствор 100 мкг/мл индия, используемый для приготовления испытуемого раствора и раствора сравнения, разбавляют в тысячу раз *водой P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 8,0% и не более 22,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,25%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Метилтиониния хлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:50, на питательную среду № 8 — из разведения 1:100.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г исследуемого образца растворяют при нагревании в 30 мл *воды P*. Охлаждают, прибавляют 50,0 мл *раствора калия дихромата P1* и доводят *водой P* до объема 100,0 мл. Выдерживают в течение 10 мин. Фильтруют, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. 50,0 мл фильтрата переносят в колбу со шлифом, прибавляют 50 мл *серной кислоты разведенной P* и 8,0 мл *раствора калия йодида P*. Выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте и прибавляют 80 мл *воды P*. Титруют 0,1 М *раствором натрия тиосульфата*, ис-

Элемент	Оптический детектор			Масс-детектор
	Сигнал (нм)	Фон 1 (нм)	Фон 2 (нм)	Изотоп
Алюминий	396,15	396,05	396,25	27
Железо	238,20	238,27	238,14	*
Кадмий	214,44	214,37	214,51	114
Марганец	260,57	260,50	260,64	55
Медь	327,40	327,31	327,48	65
Молибден	202,03	202,02	202,04	95
Никель	231,60	231,54	231,66	60
Олово	190,00**	189,90	190,10	118
Ртуть	253,70***	253,60	253,80	200
Свинец	217,00**	216,90	217,10	208
Хром	283,56	283,49	283,64	*
Цинк	213,86	213,80	213,91	66
Индий				115

\* Трудноопределяемый элемент, при невозможности определения используют масс-спектрометр.

\*\* Предельная чувствительность при оптическом детектировании.

\*\*\* Ртуть зачастую невозможно определить, используя стандартный оптический детектор; в таком случае используют устройство для определения гидридов.

Элемент	Предельно допустимое содержание (ppm)
Алюминий	100
Железо	200
Кадмий	1,0
Марганец	10,0
Медь	300
Молибден	10,0

Элемент	Предельно допустимое содержание (ppm)
Никель	10,0
Олово	10,0
Ртуть	1,0
Свинец	10,0
Хром	100
Цинк	100

пользуя в качестве индикатора 2 мл *раствора крахмала Р*, который прибавляют в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

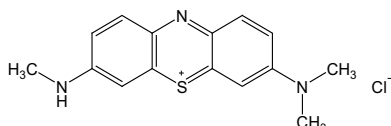
1 мл 0,1 М *раствора натрия тиосульфата* соответствует 10,66 мг  $C_{16}H_{18}ClN_3S$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.

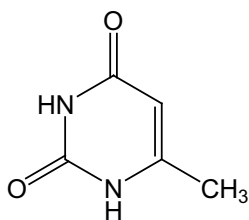


А. 3-(Диметиламино)-7-(метиламино)фено-тиазин-5-илия хлорид.

## # МЕТИЛУРАЦИЛ

*Methyluracilum*

**METHYLURACIL**



$C_5H_6N_2O_2$

М.м. 126,1

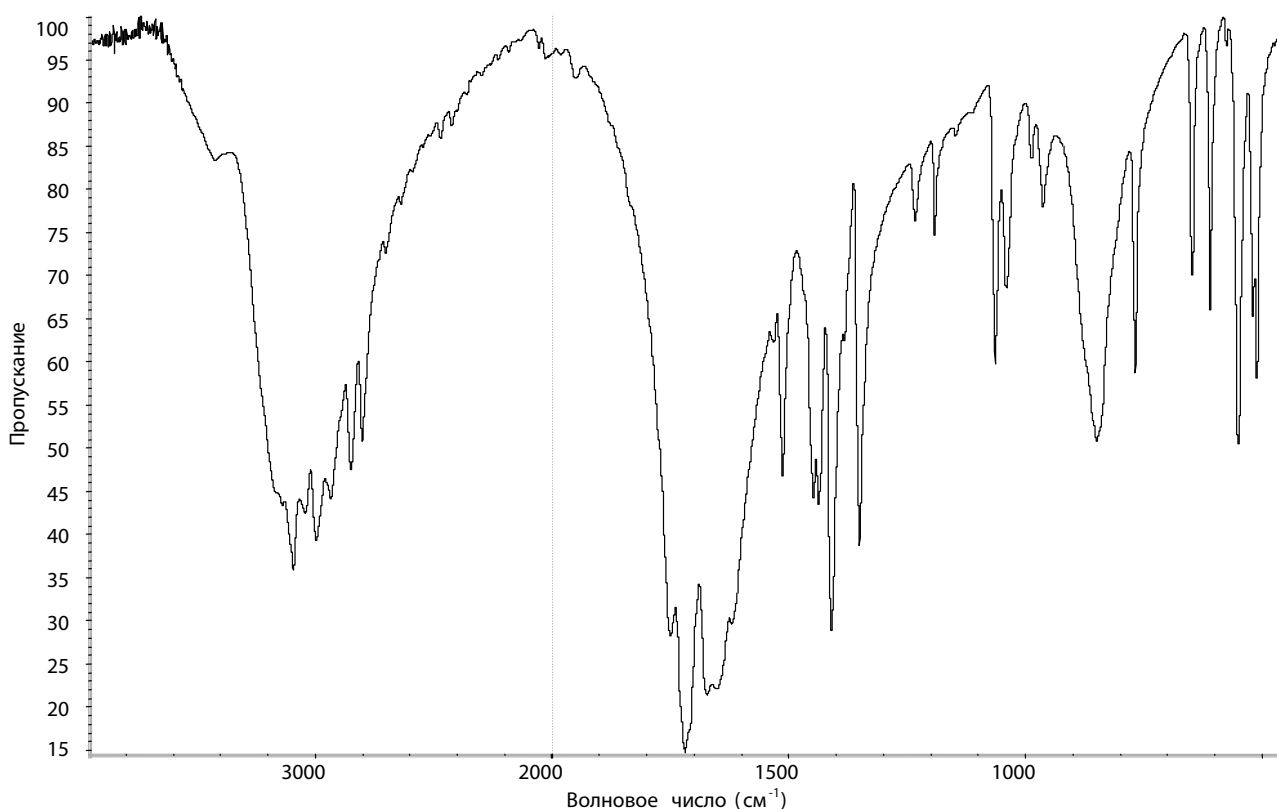


Рисунок 1. Инфракрасный спектр поглощения ФСО метилурацила в дисках с калия бромидом Р.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метилурацил содержит не менее 99,0 % не более 100,5 % 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде и в 96 % спирте, практически нерастворим в хлороформе.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО метилурацила или спектр, представленный на рисунке 1.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 1 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. Спектр поглощения полученного раствора в области от 220 до 300 нм имеет максимум при 260 нм и минимум при 231 нм.

С. К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 10 мл *бромной воды Р* и встряхивают. Бромная вода обесцвечивается в течение 5 мин.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 100 мг испытуемого образца растворяют в 10,0 мл смеси *ацетон Р — вода Р* (1:1, об/об) при интенсивном встряхивании.

**Раствор сравнения.** 2,5 мг мочевины *P* и 2,5 мг испытуемого образца растворяют в смеси ацетон *P* — вода *P* (1:1, об/об) при интенсивном встряхивании и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

**Подвижная фаза:** хлороформ *P* — метанол *P* — кислота уксусная ледяная *P* (90:8:8, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора и по 3 мкл раствора сравнения.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе в течение 15 мин, затем при температуре от 100°C до 105°C в течение 5 мин.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм (отмечают пятна метилурацила), опрыскивают раствором 10 г/л диметиламинобензальдегида *P* в смеси кислота хлористоводородная *P* — метанол *P* (1:3, об/об), сушат в потоке воздуха в течение 10 мин и при температуре от 110°C до 115°C в течение 2 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора не должно обнаруживаться дополнительных пятен.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,008 % (80 ppm). 25 г испытуемого образца встряхивают со 100 мл воды *P* в течение 1 мин и фильтруют. 2,5 мл фильтрата доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001 % (10 ppm). Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,3 %. 2,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100°C до 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Метилурацил в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 25 мл диметилформамида *P*, предварительно нейтрализованного по раствору 10 г/л тимолового синего *P* в диметилформамиде *P*, прибавляют 0,15 мл раствора 10 г/л тимолового синего

*P* в диметилформамиде *P* и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола до появления сине-голубого окрашивания, не исчезающего в течение 30 с.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида в смеси метанола и бензола соответствует 12,61 мг  $C_5H_6N_2O_2$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги месте при температуре от 15°C до 25°C.

## МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА

*Methylcellulosum*

### METHYLCELLULOSE

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метилцеллюлоза представляет собой частично О-метилированную целлюлозу.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый, желтовато-белый или серовато-белый порошок либо гранулы. Гигроскопична после высушивания.

Практически нерастворима в горячей воде, в ацетоне, в этаноле и в толуоле. Растворяется в холодной воде с образованием коллоидного раствора.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** В лабораторный стакан помещают 100 мл воды *P*, равномерно насыпают на поверхность воды 1,0 г испытуемого образца и выдерживают в течение 1—2 мин. Порошок агрегирует на поверхности.

**В.** В лабораторный стакан помещают 100 мл горячей воды *P*, равномерно насыпают на поверхность воды 1,0 г испытуемого образца и перемешивают на магнитной мешалке с перемешивающим элементом длиной 25 мм. Образуется взвесь, частицы не растворяются. Полученную взвесь охлаждают до температуры 5°C и перемешивают на магнитной мешалке. Образуется прозрачный или слегка мутный (в зависимости от вязкости) раствор.

**С.** К 0,1 мл раствора, полученного в идентификации В, прибавляют 9 мл 90 % (об/об) кислоты серной *P*, встряхивают, нагревают на водяной бане в течение ровно 3 мин, быстро охлаждают в ледяной бане, осторожно прибавляют 0,6 мл раствора 20 г/л нингидрина *P*, встряхивают и выдерживают при температуре 25°C. Появляется красное окрашивание, не переходящее в красно-фиолетовое в течение 100 мин.

**Д.** 2—3 мл раствора, полученного в идентификации В, помещают тонким слоем на стеклянную пластинку и выдерживают до испарения воды. Образуется прозрачная пленка.



**Е.** В лабораторный стакан помещают 50 мл воды *P* и прибавляют 50 мл раствора, полученного в идентификации В. В полученный раствор помещают термометр. Раствор перемешивают на магнитной мешалке с подогревом и нагревают со скоростью 2—5°С/мин. Отмечают температуру, при которой начинает увеличиваться мутность (температура флоккуляции). Температура флоккуляции выше 50°С.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца (в пересчете на сухое вещество) помещают при перемешивании в 50 г воды, свободной от углерода диоксида, *P*, нагретой до температуры 90°С. Охлаждают, доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до массы 100 г и перемешивают до полного растворения. Перед проведением испытаний «Прозрачность» и «Цветность» раствор выдерживают при температуре от 2°С до 8°С в течение 1 ч.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон III.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). От 5,5 до 8,0. Измеряют pH раствора S.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод F). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 5,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°С в течение 1 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 1,5 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

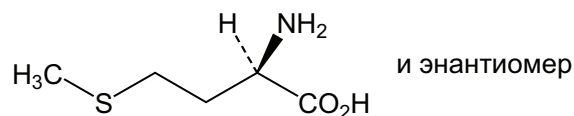
**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Метилцеллюлоза в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## DL-МЕТИОНИН

*DL-Methioninum*

**DL-METHIONINE**



$C_5H_{11}NO_2S$

М.м. 149,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

DL-Метионин содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 2(*RS*)-2-амино-4-(метилсульфанил)бутановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

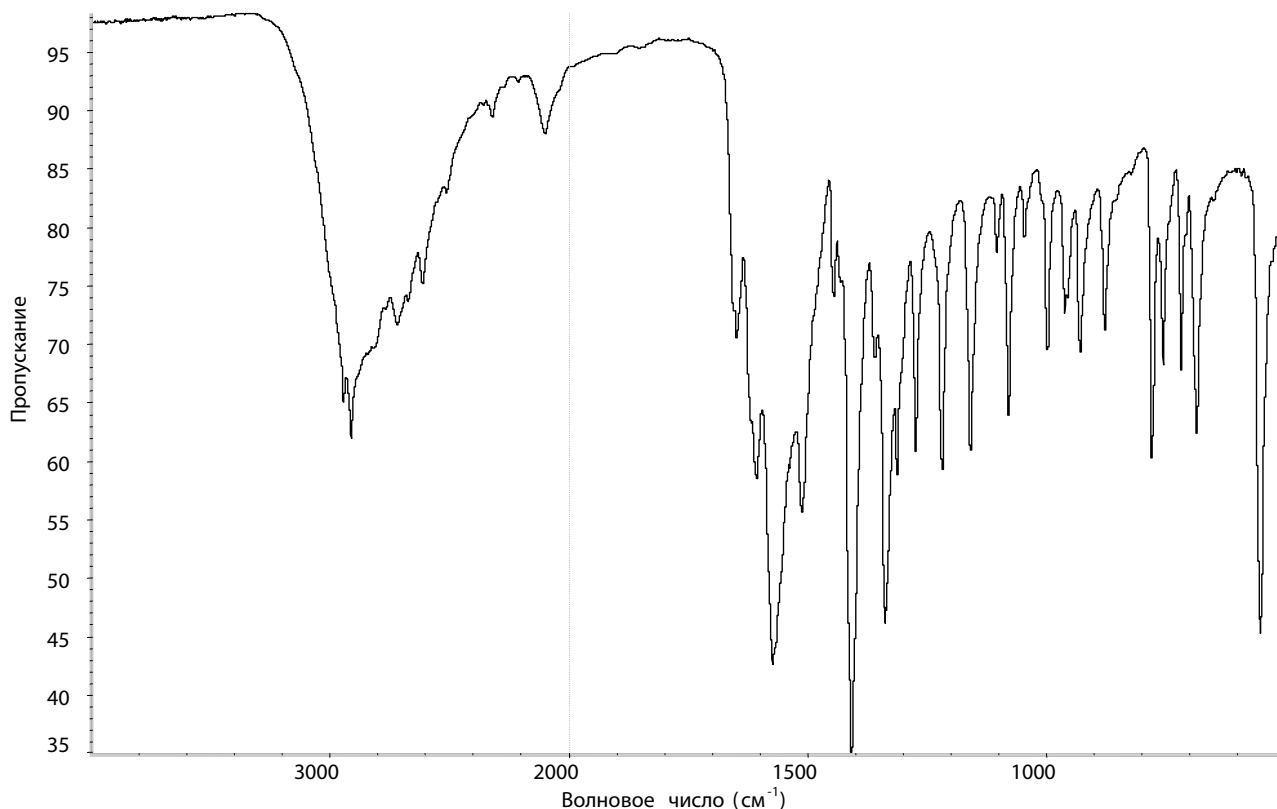


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО DL-метионина, высушенного при температуре 105°С.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Почти белый кристаллический порошок или мелкие хлопья.

Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте, растворяется в разведенных кислотах и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 270°C.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В.

*Вторая идентификация:* А, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* испытуемый образец и стандартный образец высушивают при температуре 105°C.

*Сравнение:* ФСО DL-метионина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** 2,50 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Угол оптического вращения (2.2.7): от -0,05° до +0,05°.

**Д.** К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 0,1 г глицина Р и растворяют в 4,5 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р. Прибавляют 1 мл раствора 25 г/л натрия нитропруссиды Р и нагревают при температуре 40°C в течение 10 мин. Охлаждают и прибавляют 2 мл смеси из кислоты фосфорной Р и кислоты хлористоводородной Р (1:9, об/об). Появляется насыщенное красное окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 5,4 до 6,1. Измеряют pH раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор (a).* 0,2 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (b).* 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

*Раствор сравнения (a).* 20 мг ФСО DL-метионина растворяют в воде Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 1 мл раствора сравнения (a) доводят водой Р до объема 10 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная Р — вода Р — бутанол Р (20:20:60, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

*Предельное содержание примесей:*

— *любая примесь* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды.** Не более 0,02% (200 ppm). 0,25 г испытуемого образца растворяют в 35 мл воды Р, прибавляют 5 мл кислоты азотной разведенной Р, 10 мл раствора серебра нитрата Р2 и выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию эталона, приготовленного таким же образом и в то же время с использованием 10 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р и 25 мл воды Р. Пробирки просматривают на черном фоне горизонтально (перпендикулярно оси пробирок).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,02% (200 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 20 мл воды дистиллированной Р при нагревании до температуры 60°C. Охлаждают до температуры 10°C и фильтруют. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). DL-Метионин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,140 г испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной Р и прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной Р. После растворения немедленно титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциметрически (2.2.20).

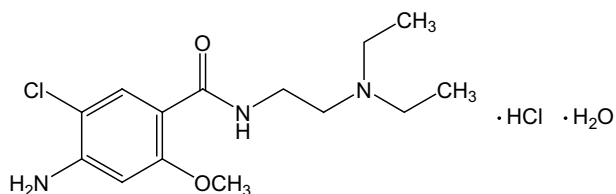
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 14,92 мг  $C_5H_{11}NO_2S$ .

**ХРАНЕНИЕ**

В защищенном от света месте.

**МЕТОКЛОПРАМИДА ГИДРОХЛОРИД**

*Metoclopramidi hydrochloridum*

**METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Метоклопрамида гидрохлорид содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 4-амино-5-хлор-N-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамида гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок либо кристаллы.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, умеренно растворим в метиленхлориде.

Температура плавления: около 183°C с разложением.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

*Первая идентификация:* A, B, D.

*Вторая идентификация:* A, C, D, E.

**A.** pH (2.2.3): от 4,5 до 6,0. Измеряют pH раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках с калия хлоридом P.

*Сравнение:* ФСО метоклопрамида гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси», в ультрафиолетовом свете перед опрыскиванием раствором диметиламинобензальдегида P1. На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**D.** 1 мл раствора S доводят водой P до объема 2 мл. Полученный раствор дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

**E.** 2 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды P. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диокси-

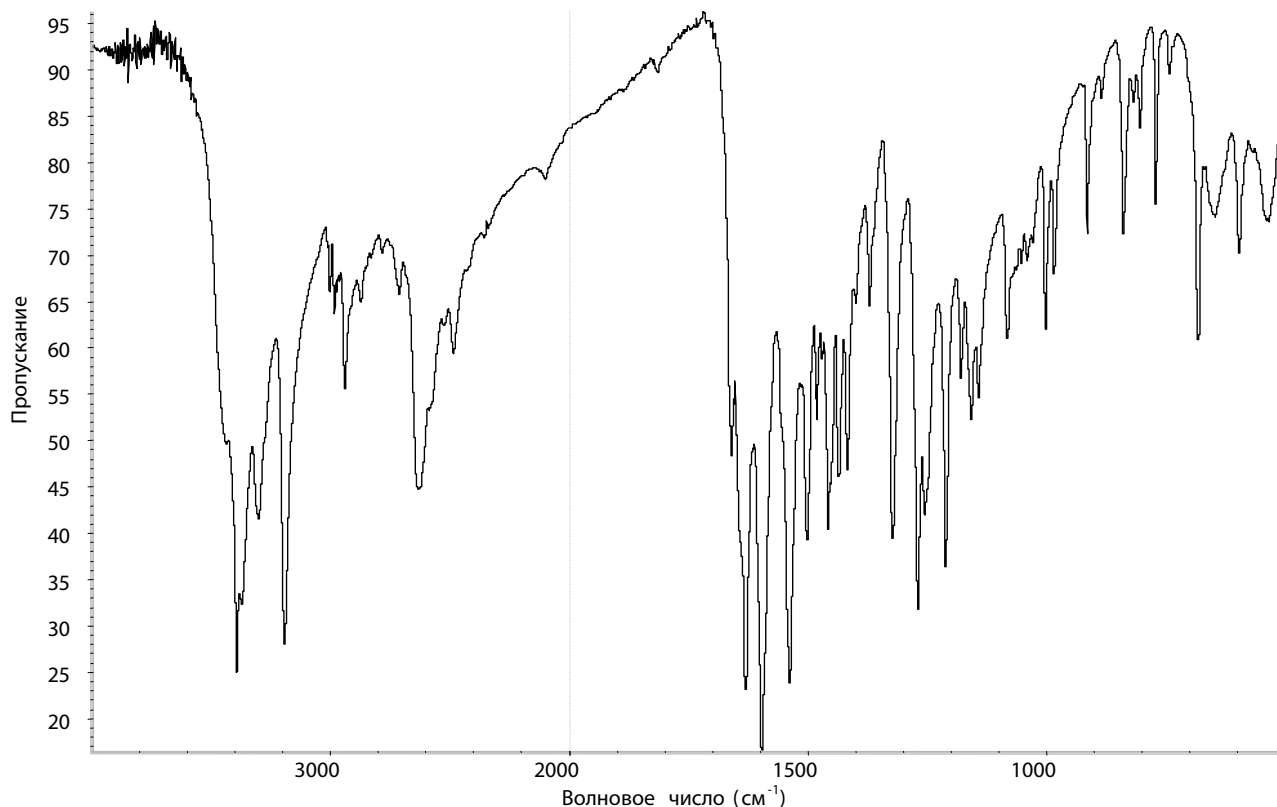


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО метоклопрамида гидрохлорида в дисках с калия хлоридом P.

да, *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 0,40 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 1 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (а).** 20 мг ФСО метопролола гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 5 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом *P* до объема 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10 мг *N,N*-диэтилэтил-ендиамин *P* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $\text{HF}_{254}$  *P*.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный *P* — диоксан *P* — метанол *P* — метилхлорид *P* (2:10:14:90, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 12 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление А:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты А:** на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5%).

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида *P* 1.

**Результаты В:** на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме пятен, обнаруженных при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,5%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002% (20 ppm). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm *Pb*) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не менее 4,5% и не более 5,5%. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Метоклопрамида гидрохлорид в условиях испытаний обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 2, № 3 и № 4 проводят из разведения 1:100.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,2500 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 *M* раствора хлористоводородной кислоты и 50 мл 96% спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 33,63 мг  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ .

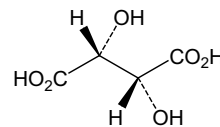
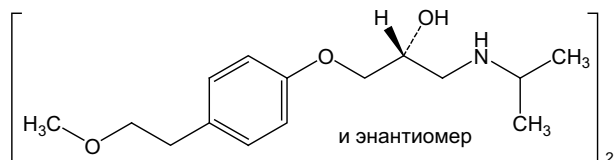
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТ

*Metoprololi tartras*

#### METOPROLOL TARTRATE



$(\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

**М.м. 685**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метопролола тартрат содержит не менее 99,0% и не более 101,0% бис[(2*RS*)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]пропан-2-ол](2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксипутандиоата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО метопролола тартрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то отдельно готовят растворы 100 г/л испытуемого образца и ФСО метопролола тартрата в ме-

тиленхлориде *P*. По 25 мкл полученных растворов наносят на поверхность диска калия бромида *P*, выпаривают растворитель и немедленно используют для получения новых спектров.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>8</sub>.

**pH** (2.2.3). От 6,0 до 7,0. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +7,0 до +10,0 в пересчете на сухое вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

#### Сопутствующие примеси.

А. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 20 мл. 5 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (b).** 4 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** метанол *P* — этилацетат *P* (20:80, об/об). В хроматографическую камеру с подвижной фазой помещают два лабораторных стакана, каждый из которых содержит по 30 мл раствора аммиака концентрированного *P*. Насыщают камеру в течение не менее 1 ч.

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 12 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе в течение не менее 3 ч.

**Проявление:** пластинку обрабатывают парами йода в течение не менее 15 ч.

**Предельное содержание примесей:**

— **любая примесь:** на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5%), и не более одного из таких пятен может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,2%).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пятна на линии старта.

В. Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мг ФСО метопролола тартрата и 3,0 мг ФСО метопролола примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема

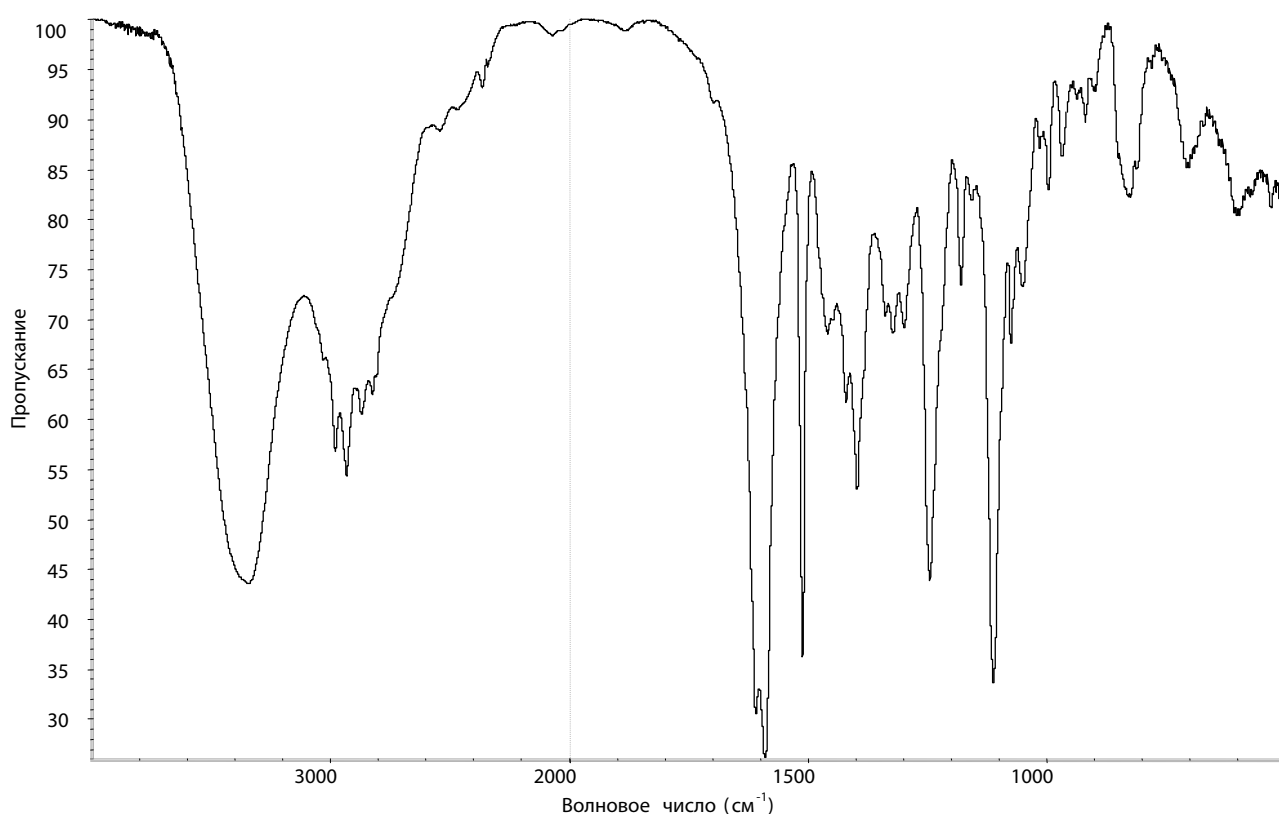


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО метопролола тартрата.

20,0 мл. 3,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** Раствор готовят только при необходимости (см. ниже) и в вытяжном шкафу. Раствор используют только для идентификации пика примеси С. 10 мг ФСО метопролола тартрата растворяют в 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. Полученный раствор помещают в выпарительную чашку диаметром 10 см. Чашку помещают под лампу ультрафиолетового света (2.1.3) таким образом, чтобы расстояние от поверхности раствора до лампы составляло 5 см, и выдерживают при длине волны 254 нм в течение 6 ч. 0,5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 25 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (размер пор 10 нм, содержание углерода 19%);

– подвижная фаза: 3,9 г аммония ацетата Р растворяют в 810 мл воды Р, прибавляют 2,0 мл триэтиламина Р, 10,0 мл кислоты уксусной ледяной Р, 3,0 мл кислоты фосфорной Р, 146 мл ацетонитрила Р и перемешивают;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (б);

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания метопролола.

**Относительное удерживание** (по отношению к метопрололу; время удерживания — около 7 мин): примесь С — около 0,3; примесь А — около 0,7.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 6,0 между пиками примеси А и метопролола.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (от А до J) (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,7-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,17 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05 %), а также пик винной кислоты.

Если на хроматограмме испытуемого раствора присутствует пик со временем удерживания около 2,3 мин (примесь С), площадь которого превышает площадь основного пика на хро-

матограмме раствора сравнения (б), то готовят и хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (с). Площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора умножают на поправочный коэффициент 0,1.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в 20 мл воды Р. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме над кальция хлоридом безводным Р в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Метопролола тартрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 34,24 мг  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ .

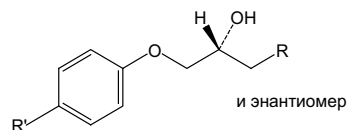
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Для жидкостной хроматографии: А, В, С, D, E, F, G, H, J.

Для тонкослойной хроматографии: М, N, О.



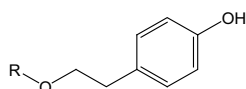
A. R = NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>: (2R)-1-(Этиламино)-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-2-ол.

C. R = NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R' = CHO: 4-[(2R)-2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]бензальдегид.

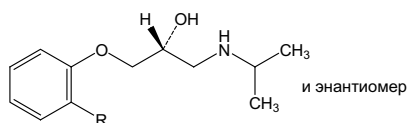
D. R = OH, R' = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>: (2R)-3-[4-(2-Метоксиэтил)фенокси]пропан-1,2-диол.

H. R = NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R' = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH: (2R)-1-[4-(2-Гидроксиэтил)фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]пропан-2-ол.

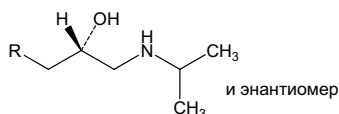
J. R = O-CH<sub>2</sub>-CHON-CH<sub>2</sub>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R' = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>: 1-[2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-2-ол.



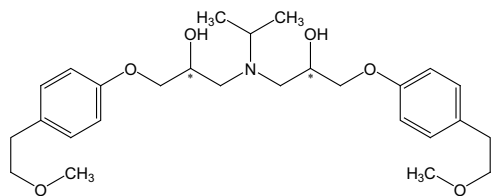
В. R = CH<sub>3</sub>: 4-(2-Метоксиэтил)фенол.  
 Г. R = H: 2-(4-Гидроксифенил)этанол.



Е. R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>: (2RS)-1-[2-(2-Метоксиэтил)фенокс]-3-[(1-метилэтил)амино]пропан-2-ол.  
 F. R = H: (2RS)-1-[(1-Метилэтил)амино]-3-феноксипропан-2-ол.



М. R = NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: 1,3-бис[(1-Метилэтил)амино]пропан-2-ол.  
 N. R = OH: (2RS)-3-[(1-Метилэтил)амино]-пропан-1,2-диол.

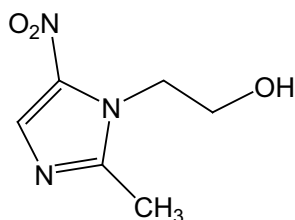


О. 1,1'-[(1-Метилэтил)имино]бис[3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-2-ол].

## МЕТРОНИДАЗОЛ

*Metronidazolum*

**METRONIDAZOLE**



C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

М.м. 171,2

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метронидазол содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанола в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтоватый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, в ацетоне, в 96% спирте и в метиленхлориде.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* С.

*Вторая идентификация:* А, В, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 159°C до 163°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 40,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 230 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 277 нм.

*Минимум поглощения:* при 240 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 365 до 395.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО метронидазола # или спектр, представленный на рисунке 1.

**Д.** К 10 мг испытуемого образца прибавляют 10 мг порошка цинка Р, 1 мл воды Р, 0,25 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, нагревают на водяной бане в течение 5 мин и охлаждают. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность.** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(3Ж)<sub>6</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят с защитой от света.

*Испытуемый раствор.* 0,05 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 5,0 мг ФСО метронидазола примеси А растворяют в подвижной фазе, прибавляют 10,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

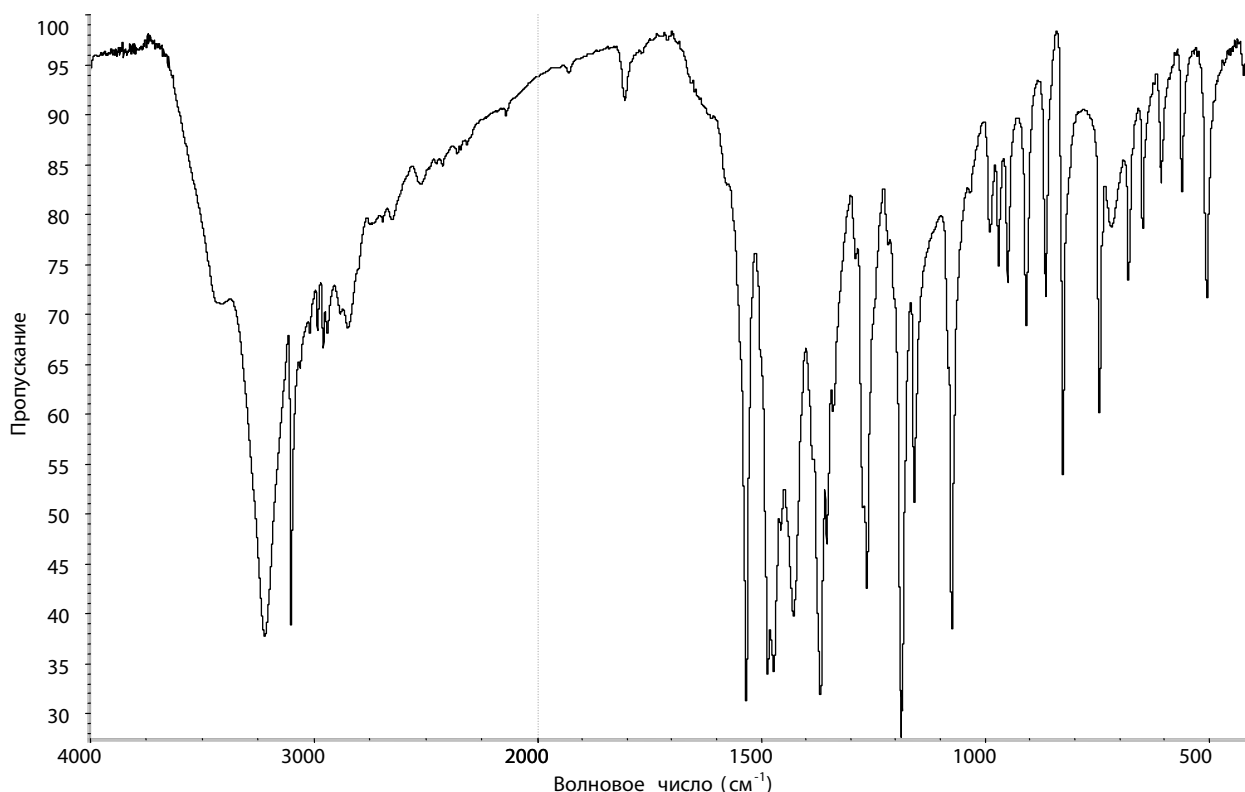


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО метронидазола в дисках с калия бромидом Р.

– подвижная фаза: метанол Р — раствор 1,36 г/л калия дигидрофосфата Р (30:70, об/об);  
 – скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;  
 – спектрофотометрический детектор, длина волны 315 нм;  
 – объем вводимой пробы: 10 мкл;  
 – время хроматографирования: 3-кратное время удерживания метронидазола.

Относительное удерживание (по отношению к метронидазолу; время удерживания — около 7 мин): примесь А — около 0,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками метронидазола и примеси А.

Предельное содержание примесей:

– любая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,01%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32).

Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Метронидазол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

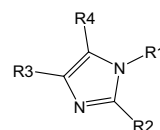
0,150 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 17,12 мг  $C_6H_9N_3O_3$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



А. R1 = R4 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = NO<sub>2</sub>: 2-Метил-4-нитроимидазол.

В. R1 = R2 = R4 = H, R3 = NO<sub>2</sub>: 4-Нитроимидазол.



C. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = R4 = H, R3 = NO<sub>2</sub>:  
2-(4-Нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол.

D. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = R3 = H, R4 = NO<sub>2</sub>:  
2-(5-Нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол.

E. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = NO<sub>2</sub>, R4 = H:  
2-(2-Метил-4-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол.

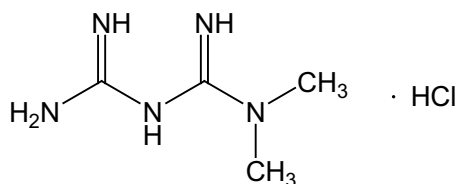
F. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = CH<sub>3</sub>,  
R3 = H, R4 = NO<sub>2</sub>: 2-[2-(2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этоксигидрокси]этанол.

G. R1 = CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = H, R4 = NO<sub>2</sub>:  
2-(2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусная кислота.

## МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД

*Metformini hydrochloridum*

### METFORMIN HYDROCHLORIDE



C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub> · HCl

М.м. 165,6

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метформина гидрохлорид содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 1,1-диметилбигуанида гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

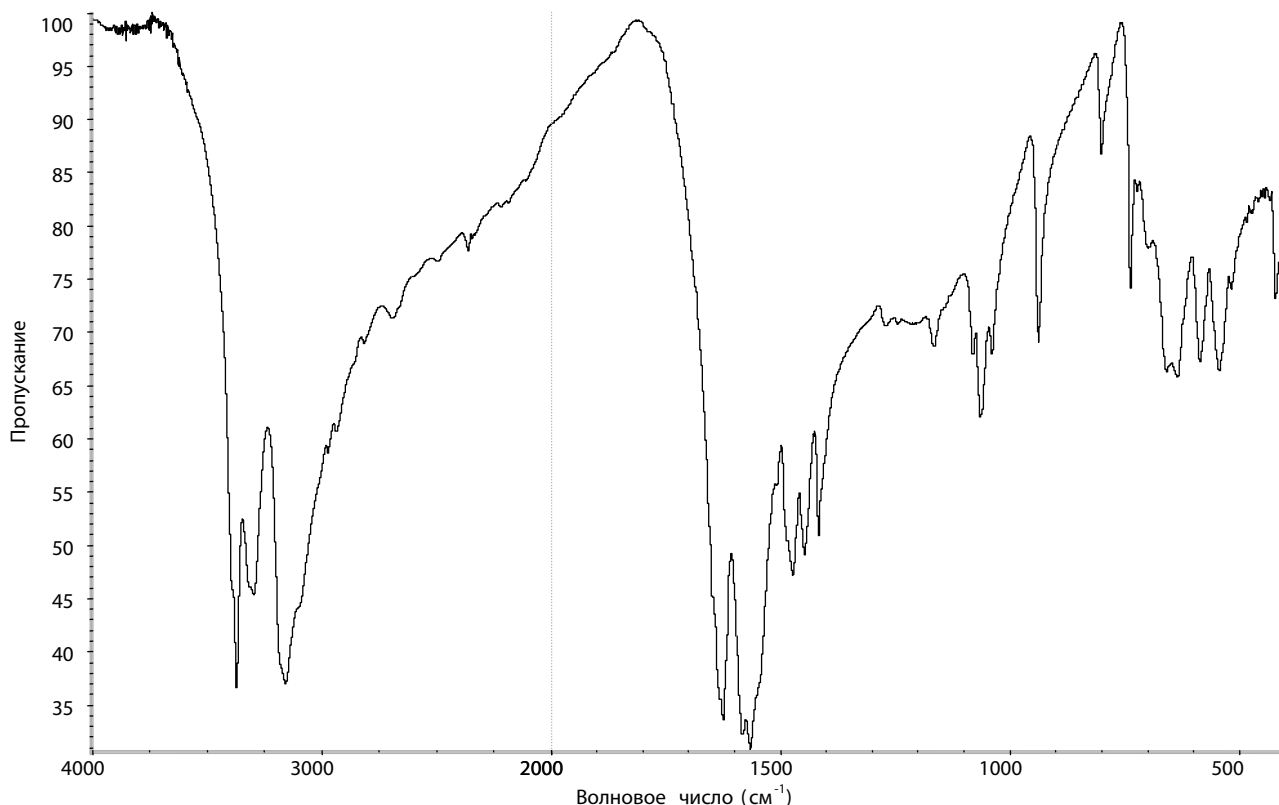


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО метформина гидрохлорида в дисках с калия хлоридом Р.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белые или почти белые кристаллы.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96% спирте, практически нерастворим в ацетоне и в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Температура плавления (2.2.14): от 222°C до 226°C.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках с калия хлоридом Р.

Сравнение: ФСО метформина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 20 мг ФСО метформина гидрохлорида растворяют в воде Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

Подвижная фаза: верхний слой смеси кислоты уксусная ледяная Р — бутанол Р — вода Р (10:40:50, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Проявление:** пластинку опрыскивают смесью из равных объемов раствора 100 г/л *натрия нитропруссид* *P*, раствора 100 г/л *калия феррицианида P* и раствора 100 г/л *натрия гидроксид* *P* (приготовленный раствор выдерживают в течение 20 мин).

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** 5 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. К 2 мл полученного раствора прибавляют 0,25 мл раствора *натрия гидроксид* *концентрированного P*, 0,10 мл раствора  *$\alpha$ -нафтола P*, перемешивают и выдерживают в ледяной воде в течение 15 мин. Прибавляют 0,5 мл раствора *натрия гипобромита P* и перемешивают. Появляется розовое окрашивание.

**E.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 20,0 мг *цианоганидина P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10,0 мг *меламина P* растворяют в 90 мл воды *P*, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная пористым силикагелем неправильной формы, химически модифицированным кислотой бензолсульфоновой (размер частиц 10 мкм);

или

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,11 м и внутренним диаметром 4,7 мм, заполненная пористым силикагелем правильной формы, химически модифицированным кислотой бензолсульфоновой (размер частиц 5 мкм);

– подвижная фаза: раствор 17 г/л *аммония дигидрофосфата P*, доведенный кислотой фосфорной *P* до pH 3,0;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 218 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания метформина гидрохлорида.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 10 между пиками меламина и метформина гидрохлорида.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь A (не более 0,02 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси A, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– любая другая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси A, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,001 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C в течение 5 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Метформина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

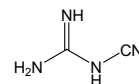
0,100 г испытуемого образца растворяют в 4 мл *кислоты муравьиной безводной P*, прибавляют 80 мл *ацетонитрила P* и немедленно титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 16,56 мг  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ .

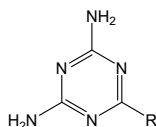
## ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* A.

*Другие обнаруживаемые примеси:* B, C, D, E, F.



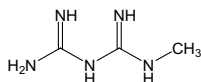
A. Цианоганидин.



В. R = NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>: (4,6-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)гуанидин.

С. R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: N,N-Диметил-1,3,5-триазин-2,4,6-триамин.

Д. R = NH<sub>2</sub>: 1,3,5-Триазин-2,4,6-триамин (меламин).



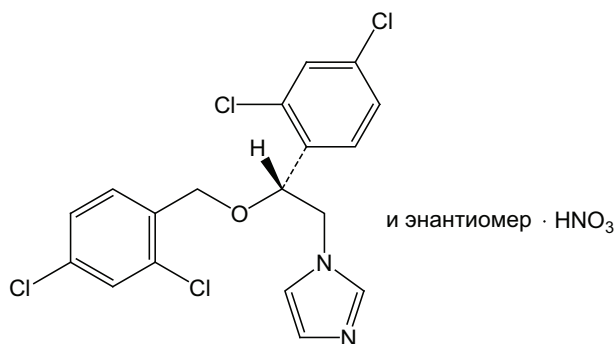
Е. 1-Метилбигуанид.

Ф. CH<sub>3</sub>-NH-CH<sub>3</sub>: N-Метилметанамин.

## МИКОНАЗОЛА НИТРАТ

*Miconazoli nitras*

### MICONAZOLE NITRATE



C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O · HNO<sub>3</sub>

М.м. 416,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Миконазола нитрат содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 1-[(2R)-2-[(2,4-дихлоробензил)окси]-2-(2,4-дихлорофенил)этил]-1H-имидазола нитрата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 178°C до 184°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках с калия бромидом Р.

Сравнение: ФСО миконазола нитрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 30 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 30 мг ФСО миконазола нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 30 мг ФСО миконазола нитрата и 30 мг ФСО эконазола нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластика со слоем силикагеля октадецилсилильного Р.

Подвижная фаза: раствор аммиака в ацетате Р — диоксан Р — метанол Р (20:20:40, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: в потоке теплого воздуха в течение 15 мин.

Проявление: пластинку обрабатывают парами йода до проявления пятен. Просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на нитраты (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>7</sub>.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От -0,10° до +0,10°. Определяют угол оптического вращения раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 2,5 мг ФСО миконазола нитрата и 2,5 мг ФСО эконазола нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

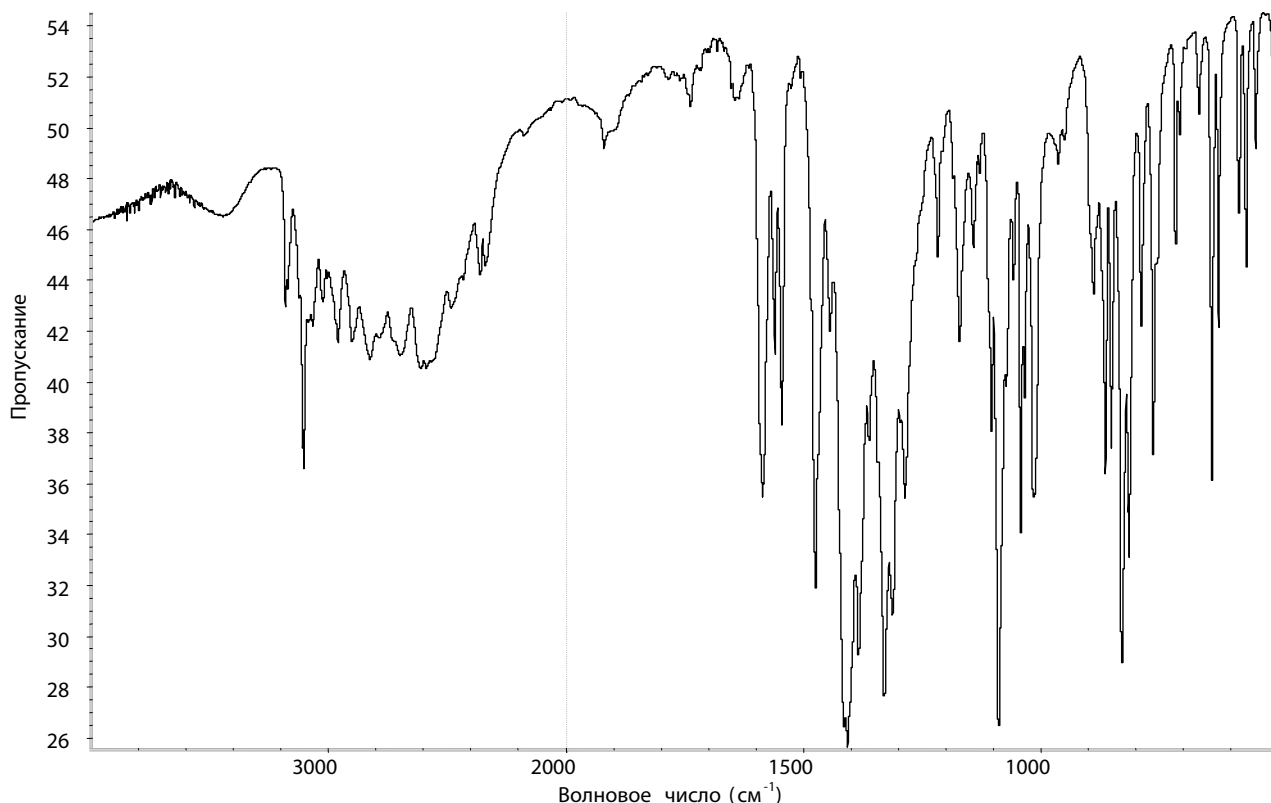


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО миконазола нитрата в дисках с калия бромидом Р.

— подвижная фаза: 6,0 г аммония ацетата Р растворяют в смеси из 300 мл ацетонитрила Р, 320 мл метанола Р и 380 мл воды Р;

— скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

— время установления равновесия: около 30 мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 235 нм;

— объем вводимой пробы: 10 мкл;

— время хроматографирования: 1,2-кратное время удерживания миконазола.

Время удерживания пиков: экконазол — около 10 мин; миконазол — около 20 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

— разрешение: не менее 10 между пиками экконазола и миконазола; при необходимости корректируют состав подвижной фазы.

Предельное содержание примесей:

— любая примесь (не более 0,25%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

— сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих всем примесям, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пик, соответствующий нитрат-иону, и пики с площадью менее 0,2 площади основно-

го пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32).

Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Миконазола нитрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,350 г испытуемого образца растворяют в 75 мл кислоты уксусной ледяной Р, при необходимости слегка нагревая, и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически (2.2.20).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 47,91 мг  $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O_1 \cdot HNO_3$ .

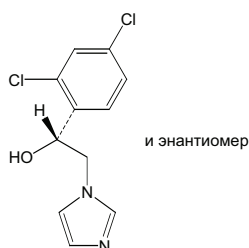
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

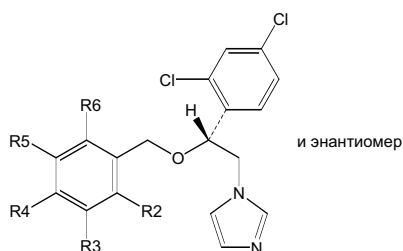
#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F, G.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *H, I*.



**A.** (1*RS*)-1-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанол.



**B.** R2 = R3 = R5 = R6 = H, R4 = Cl: 1-[(2*RS*)-2-[(4-Хлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол.

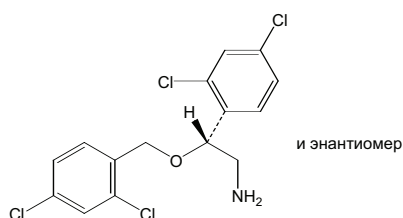
**D.** R2 = R6 = Cl, R3 = R4 = R5 = H: 1-[(2*RS*)-2-[(2,6-Дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол.

**F.** R2 = R5 = R6 = H, R3 = R4 = Cl: 1-[(2*RS*)-2-[(3,4-Дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол.

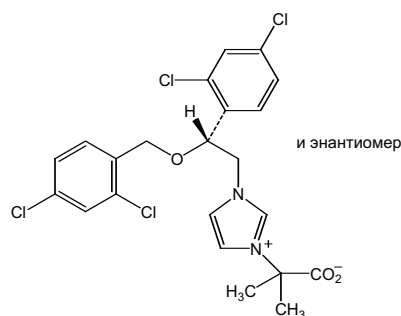
**G.** R2 = R5 = Cl, R3 = R4 = R6 = H: 1-[(2*RS*)-2-[(2,5-Дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол.

**H.** R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = H: 1-[(2*RS*)-2-Бензилокси-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол.

**I.** R2 = Cl, R3 = R4 = R5 = R6 = H: 1-[(2*RS*)-2-[(2-Хлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол.



**C.** (2*RS*)-2-[(2,4-Дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этанамин.

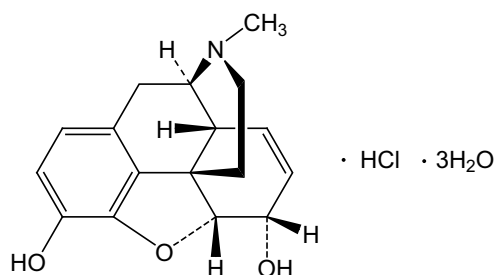


**E.** 2-[1-[(2*RS*)-2-[(2,4-Дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол-3-ил]-2-метилпропионат.

## МОРФИНА ГИДРОХЛОРИД

*Morphini hydrochloridum*

**MORPHINE HYDROCHLORIDE**



$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

**М.м. 375,8**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Морфина гидрохлорид содержит не менее 98,0% и не более 102,0% 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α-диола гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветная шелковистая игольчатая или кубическая масса. Выветривается на воздухе.

Растворим в воде, малорастворим в 96% спирте, практически нерастворим в толуоле.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* **A, E.**

*Вторая идентификация:* **B, C, D, E.**

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО морфина гидрохлорида.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Раствор A.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (a).* 10,0 мл раствора *A* доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Испытуемый раствор (b). 10,0 мл раствора А доводят 0,1 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 250 нм до 350 нм для испытуемых растворов (a) и (b).

Максимум поглощения: при 285 нм для испытуемого раствора (a); при 298 нм для испытуемого раствора (b).

Удельный показатель поглощения в максимуме: от 37 до 43 для испытуемого раствора (a); от 64 до 72 для испытуемого раствора (b).

С. К 1 мг испытуемого образца, измельченного в фарфоровой ступке, прибавляют 0,5 мл раствора формальдегида в серной кислоте Р. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в фиолетовое.

Д. Испытуемый образец дает реакцию на алкалоиды (2.3.1).

Е. Испытуемый образец дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>6</sub> или BY(КЖ)<sub>6</sub>.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного Р. При прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида или 0,02 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -110 до -115 в пересчете на безводное вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,125 г испытуемого образца растворяют в 1 % (об/об) растворе кислоты уксусной Р и доводят до объема 50 мл этим же раствором.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят 1 % (об/об) раствором кислоты уксусной Р до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят 1 % (об/об) раствором кислоты уксусной Р до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг ФСО морфина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В, С, Е, F) растворяют в 1 % (об/об) растворе кислоты уксусной Р и доводят до объема 2 мл этим же раствором.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем окта-

децилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 35°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 1,01 г/л натрия гептансульфоната Р доведенный до pH 2,6 50 % (об/об) раствором кислоты фосфорной Р;

– подвижная фаза В: метанол Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—2	85	15
2—35	85 → 50	15 → 50
35—40	50	50

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В, С, Е и F, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО морфина для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к морфину; время удерживания — около 12,5 мин): примесь F — около 0,95; примесь Е — около 1,1; примесь С — около 1,6; примесь В — около 1,9.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– коэффициент разделения пиков: не менее 2 ( $H_p$  — высота пика примеси F относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси F и морфина).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,25; для примеси С — 0,4; для примеси Е — 0,5):

– примесь В (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примеси С, Е (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– любая другая примесь (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, С и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна

превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 6.-3) статьи *Субстанции для фармацевтического использования*, не применяют.

**Вода** (2.5.12). Не менее 12,5% и не более 15,5%. Определение проводят из 0,10 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Морфина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 30 мл 96% спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 32,18 мг  $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

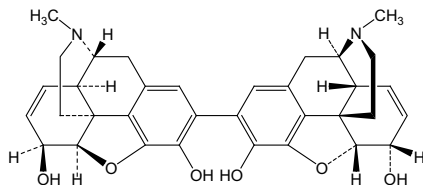
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

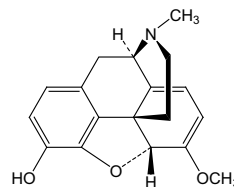
*Специфицированные примеси: В, С, Е.*

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, D, F.

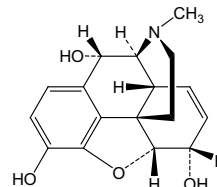
А. Кодеин.



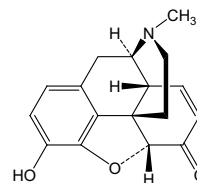
В. 7,7',8,8'-Тетрадегидро-4,5α:4',5'α-диэпокси-17,17'-диметил-2,2'-биморфинанил-3,3',6α,6'α-тетрол (2,2'-биморфин).



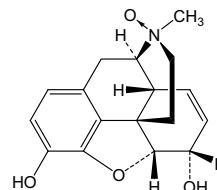
С. 6,7,8,14-Тетрадегидро-4,5α-эпокси-6-метокси-17-метилморфинан-3-ол (орипавин).



Д. 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α,10α-триол (10S-гидроксиморфин).



Е. 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-гидрокси-17-метилморфинан-6-он (морфинон).

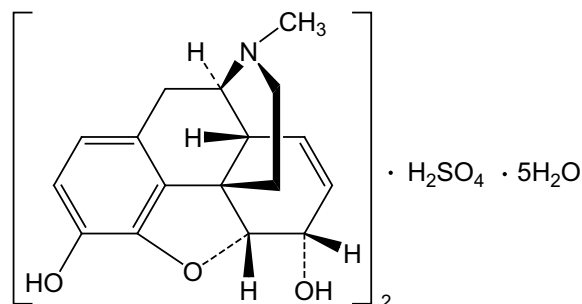


Ф. (17S)-7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α-диол 17-оксид (морфин N-оксид).

## МОРФИНА СУЛЬФАТ

*Morphini sulfas*

**MORPHINE SULFATE**



$C_{34}H_{38}N_2O_6 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

М.м. 759

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Морфина сульфат содержит не менее 98,0% и не более 102,0% ди(7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α-диола)-сульфата в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте, практически нерастворим в толуоле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, Е.

Вторая идентификация: В, С, D, Е.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** 20 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл воды Р, прибавляют 0,05 мл 1 М раствора натрия гидроксида и встряхивают. Полученный осадок отфильтровывают, промывают двумя порциями по 0,5 мл воды Р и высушивают при температуре 145°C в течение 1 ч. Сухой остаток используют для приготовления дисков.

**Сравнение:** выполняют описанное выше приготовление, используя 20 мг ФСО морфина сульфата.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

**Раствор А.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (а).** 10,0 мл раствора А доводят водой Р до объема 100,0 мл.

**Испытуемый раствор (б).** 10,0 мл раствора А доводят 0,1 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл.

**Диапазон длин волн:** от 250 нм до 350 нм для испытуемых растворов (а) и (б).

**Максимум поглощения:** при 285 нм для испытуемого раствора (а); при 298 нм для испытуемого раствора (б).

**Удельный показатель поглощения в максимуме:** от 37 до 43 для испытуемого раствора (а); от 64 до 72 для испытуемого раствора (б).

**С.** К 1 мг испытуемого образца, измельченного в фарфоровой ступке, прибавляют 0,5 мл раствора формальдегида в серной кислоте Р. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в фиолетовое.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию на алкалоиды (2.3.1).

**Е.** Испытуемый образец дает реакции на сульфаты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_6$  или  $BY(KJ)_6$ .

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора мети-

лового красного Р. При прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида или 0,02 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -107 до -110 в пересчете на безводное вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,125 г испытуемого образца растворяют в 1% (об/об) растворе кислоты уксусной Р и доводят до объема 50 мл этим же раствором.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят 1% (об/об) раствором кислоты уксусной Р до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят 1% (об/об) раствором кислоты уксусной Р до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 5 мг ФСО морфина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В, С, Е, F) растворяют в 1% (об/об) растворе кислоты уксусной Р и доводят до объема 2 мл этим же раствором.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 35°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 1,01 г/л натрия гептансульфоната Р доведенный до pH 2,6 50% (об/об) раствором кислоты фосфорной Р;

– подвижная фаза В: метанол Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—2	85	15
2—35	85 → 50	15 → 50
35—40	50	50

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей В, С, Е и F, используя хроматограмму раствора сравнения (б) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО морфина для проверки пригодности хроматографической системы.

**Относительное удерживание** (по отношению к морфину; время удерживания — около 12,5 мин): примесь F — около 0,95; примесь Е — около 1,1; примесь С — около 1,6; примесь В — около 1,9.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):



– коэффициент разделения пиков: не менее 2 ( $H_p$  — высота пика примеси F относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси F и морфина).

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,25; для примеси С — 0,4; для примеси Е — 0,5):

– *примесь В* (не более 0,4%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примеси С, Е* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *любая другая примесь* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, С и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 6.-3) статьи *Субстанции для фармацевтического использования*, не применяют.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,0005% (5 ppm). Остаток, полученный в испытании «Сульфатная зола» растворяют в воде Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Вода** (2.5.12). Не менее 10,4% и не более 13,4%. Определение проводят из 0,10 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Морфина сульфат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в 120 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 66,88 мг  $C_{34}H_{38}N_2O_6 \cdot H_2SO_4$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

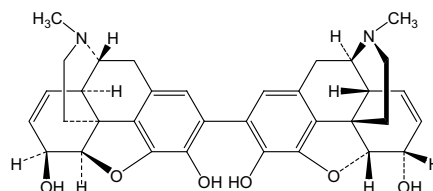
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

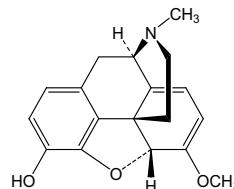
*Специфицированные примеси: В, С, Е.*

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, D, F.

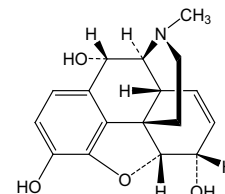
А. Кодеин.



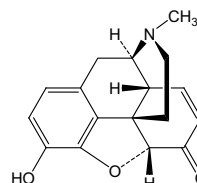
В. 7,7',8,8'-Тетрадегидро-4,5α:4',5'α-диэпокси-17,17'-диметил-2,2'-биморфинан-3,3',6α,6'α-тетрол (2,2'-биморфин).



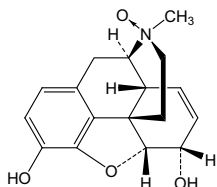
С. 6,7,8,14-Тетрадегидро-4,5α-эпокси-6-метокси-17-метилморфинан-3-ол (орипавин).



Д. 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α,10α-триол (10S-гидроксиморфин).



Е. 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-гидрокси-17-метилморфинан-6-он (морфинон).

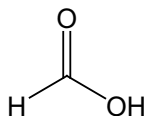


Ф. (17S)-7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α-диол 17-оксид (морфин N-оксид).

## # МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА

*Acidum formicum*

**FORMIC ACID**



**CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

**М.м. 46,03**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Муравьиная кислота содержит не менее 85,0% CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная прозрачная едкая жидкость с резким, раздражающим запахом.

Смешивается с водой и с 96 % спиртом.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл воды Р, 0,5 г ртути (II) оксида Р и перемешивают. Собирают надосадочную жидкость и нагревают до кипения. Выделяются пузырьки газа и образуется осадок серого цвета.

**В.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 3 мл воды Р и 3 мл раствора свинца (II) ацетата Р. Образуется кристаллический осадок белого цвета.

### ИСПЫТАНИЯ

**Плотность** (2.2.5). От 1,192 до 1,220 г/см<sup>3</sup>.

**Оксалаты.** К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл воды Р, предварительно нейтрализованной раствором аммиака концентрированным Р (по красной лакмусовой бумаге Р), 0,25 мл раствора 100 г/л кислоты хлористоводородной Р. После охлаждения раствора прибавляют 2 мл раствора 2 г/л кальция хлорида Р. Раствор должен оставаться прозрачным.

**Ацетаты.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл воды Р, 3,0 г ртути (II) оксида Р и нагревают с обратным холодильником на водяной бане до окончания выделения пузырьков газа. Прибавляют 2,0 г ртути (II) оксида Р и нагревают на водяной бане в течение 20 мин. Охлаждают, фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой Р до получения 40 мл фильтрата. К 1,0 мл 0,1 М раствора натрия гидрокси-

да прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р. К полученному раствору прибавляют фильтрат. Раствор должен иметь розовую окраску.

**Сульфиты.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 3,5 мл раствора 120 г/л натрия гидроксида Р и доводят водой Р до объема 10 мл. Прибавляют 0,25 мл 0,01 М раствора йода. Раствор должен иметь желтую окраску, которая не исчезает в течение 30 с.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,005 % (50 ppm). 3,0 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Эталон готовят с использованием 15 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm SO<sub>4</sub>) Р.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) и 13 мл воды Р.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,0005 % (5 ppm). 1,0 г испытуемого образца прибавляют к 5 мл воды Р, нейтрализуют раствором аммиака Р и доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо. Эталон готовят с использованием 5 мл эталонного раствора железа (1 ppm Fe) Р и 5 мл воды Р.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,0005 % (5 ppm). 8,0 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в воде Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р.

**Нелетучий остаток.** Не более 0,02 % (м/об). 10,0 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. Остаток высушивают при температуре от 100°C до 105°C.

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кислота муравьиная в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 1,000 г испытуемого образца прибавляют 20 мл воды Р и титруют 1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 46,03 мг CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

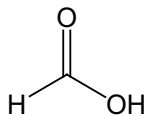
### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## # МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА БЕЗВОДНАЯ

*Acidum formicum anhydricus*

**FORMIC ACID ANHYDROUS**



$\text{CH}_2\text{O}_2$

М.м. 46,03

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Муравьиная кислота безводная содержит не менее 98,0 %  $\text{CH}_2\text{O}_2$ .

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная прозрачная едкая жидкость с резким, раздражающим запахом.

Смешивается с водой и с 96 % спиртом.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл воды *P*, 0,5 г ртути (II) оксида *P* и перемешивают. Собирают надосадочную жидкость и нагревают до кипения. Выделяются пузырьки газа и образуется осадок серого цвета.

**В.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 3 мл воды *P* и 3 мл раствора свинца (II) ацетата *P*. Образуется кристаллический осадок белого цвета.

### ИСПЫТАНИЯ

**Плотность** (2.2.5). От 1,215 до 1,221 г/см<sup>3</sup>.

**Оксалаты.** К 1,0 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл воды *P*, предварительно нейтрализованной раствором аммиака концентрированным *P* (по красной лакмусовой бумаге *P*), 0,25 мл раствора 100 г/л кислоты хлористоводородной *P*. После охлаждения раствора прибавляют 2 мл раствора 2 г/л кальция хлорида *P*. Раствор должен оставаться прозрачным.

**Ацетаты.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл воды *P*, 3,0 г ртути (II) оксида *P* и нагревают с обратным холодильником на водяной бане до окончания выделения пузырьков газа. Прибавляют 2,0 г ртути (II) оксида *P* и нагревают на водяной бане в течение 20 мин. Охлаждают, фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой *P* до получения 40 мл фильтрата. К 1,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. К полученному раствору прибавляют фильтрат. Раствор должен иметь розовую окраску.

**Сульфиты.** К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 4 мл раствора 120 г/л натрия гидроксида *P* и доводят водой *P* до объема 10 мл. Прибавляют 0,25 мл 0,01 М раствора йода. Раствор должен иметь желтую окраску, которая не исчезает в течение 30 с.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,005 % (50 ppm). 3,0 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в

воде дистиллированной *P* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Эталон готовят с использованием 15 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) *P*.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm *Cl*) и 13 мл воды *P*.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,0005 % (5 ppm). 1,0 г испытуемого образца прибавляют к 5 мл воды *P*, нейтрализуют раствором аммиака *P* и доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо. Эталон готовят с использованием 5 мл эталонного раствора железа (1 ppm *Fe*) *P* и 5 мл воды *P*.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,0005 % (5 ppm). 8,0 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в воде *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm *Pb*) *P*.

**Нелетучий остаток.** Не более 0,02 % (м/об). 10,0 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. Остаток высушивают при температуре от 100°C до 105°C.

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Кислота муравьиная безводная в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 1,000 г испытуемого образца прибавляют 20 мл воды *P* и титруют 1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 46,03 мг  $\text{CH}_2\text{O}_2$ .

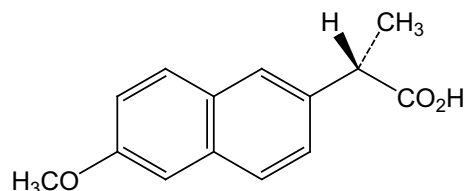
### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## НАПРОКСЕН

*Naproxenum*

**NAPROXEN**



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$

М.м. 230,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Напроксен содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (2S)-2-(6-метоксинафтален-2-ил)пропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в 96% спирте и в метаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: А, В, С.

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +59 до +62 в пересчете на сухое вещество. 0,50 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**В.** Температура плавления (2.2.14): от 154°C до 158°C.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

**Испытуемый раствор.** 40,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл.

**Диапазон длин волн:** от 230 нм до 350 нм.

**Максимумы поглощения:** при 262 нм; при 271 нм; при 316 нм; при 331 нм.

**Удельный показатель поглощения в максимуме:** при 262 нм — от 216 до 238; при 271 нм — от 219 до 241; при 316 нм — от 61 до 69; при 331 нм — от 79 до 87.

**Д.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО напроксена # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**Энантиомерная чистота.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытания проводят с защитой от света.

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в тетрагидрофуране *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 2,5 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 5 мг ФСО напроксена рацемического растворяют в 10 мл тетрагидрофурана *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

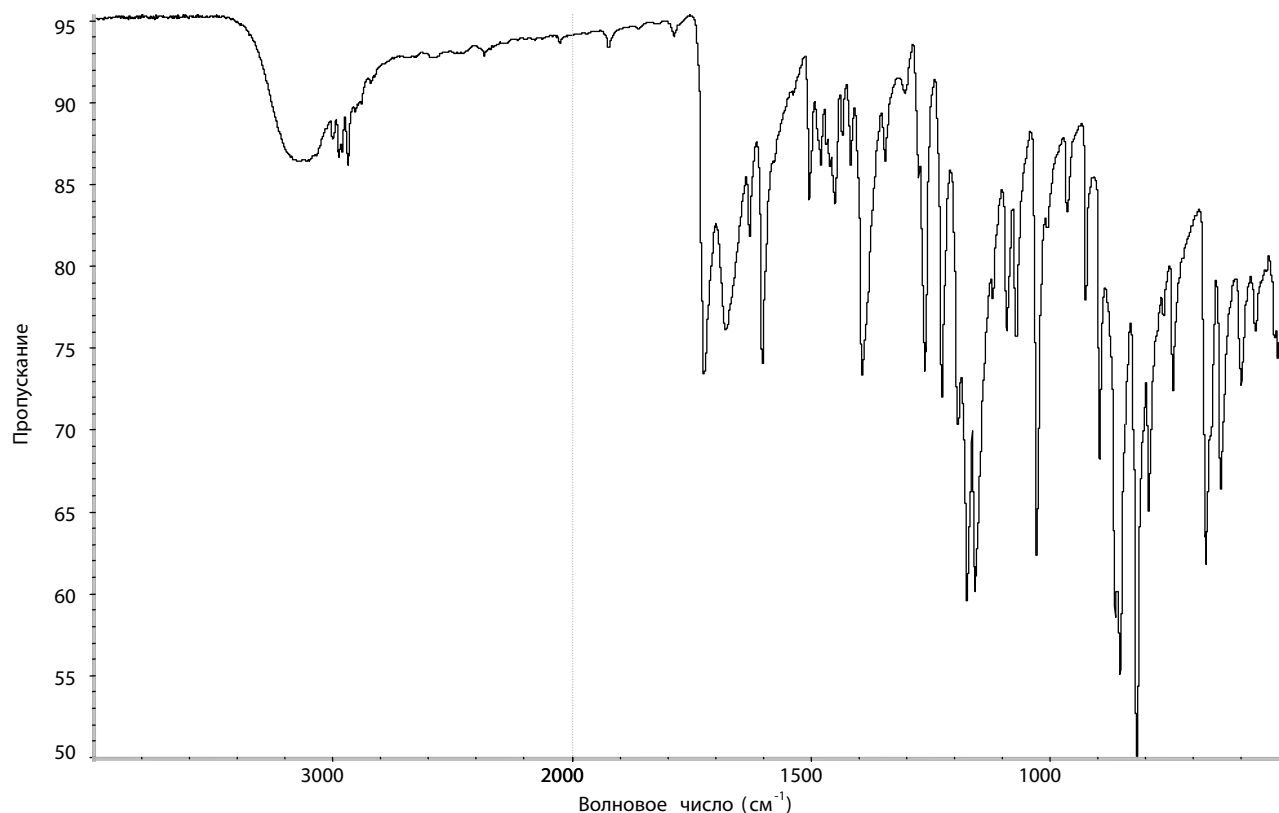


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО напроксена.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем п-акцептором/п-донором для хиральных разделений Р (S,S)* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 25°C;

– подвижная фаза: *кислота уксусная ледяная Р — ацетонитрил Р — 2-пропанол Р — гексан Р (5:50:100:845, об/об/об/об)*;

– скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 263 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания напроксена.

Время удерживания: напроксен — около 5 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 3 между пиками примеси G и напроксена.

Предельное содержание примеси:

– примесь G (не более 2,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытания проводят с защитой от света.

**Испытуемый раствор.** 12 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 6 мг бромометоксинафтола Р (примесь N), 6 мг 1-(6-метокси-нафтален-2-ил)этанола Р (примесь L), 6 мг (1RS)-(6-метоксинафтален-2-ил)этанола Р (примесь K) растворяют в ацетонитриле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 50 мл. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм;

– температура: 50°C;

– подвижная фаза: смешивают 42 объема ацетонитрила Р и 58 объемов раствора 1,36 г/л калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенного кислотой фосфорной Р до pH 2,0;

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания примеси N.

Относительное удерживание (по отношению к напроксену; время удерживания — около 2,5 мин): примесь K — около 0,9; примесь L — около 1,4; примесь N — около 5,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,2 между пиками примеси K и напроксена.

Предельное содержание примесей:

– примесь L (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси L, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси L, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05 %).

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод C).** Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод A).** Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Напроксен в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси из 25 мл воды Р и 75 мл метанола Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,03 мг  $C_{14}H_{14}O_3$ .

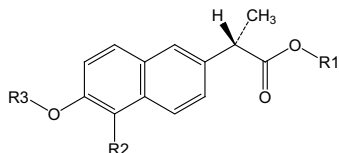
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: G, L.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): A, B, C, D, E, F, H, I, J, K, M, N.



A.  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ : (2S)-2-(6-Гидроксинафтален-2-ил)пропановая кислота.

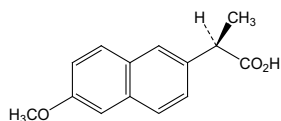
B.  $R_1 = H$ ,  $R_2 = Cl$ ,  $R_3 = CH_3$ : (2S)-2-(5-Хлор-6-метоксинафтален-2-ил)пропановая кислота.

C.  $R_1 = H$ ,  $R_2 = Br$ ,  $R_3 = CH_3$ : (2S)-2-(5-Бром-6-метоксинафтален-2-ил)пропановая кислота.

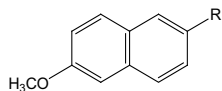
D.  $R_1 = H$ ,  $R_2 = I$ ,  $R_3 = CH_3$ : (2S)-2-(5-Иод-6-метоксинафтален-2-ил)пропановая кислота.

E.  $R_1 = R_3 = CH_3$ ,  $R_2 = H$ : Метил-(2S)-2-(6-метоксинафтален-2-ил)пропаноат.

F.  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ : Этил-(2S)-2-(6-метоксинафтален-2-ил)пропаноат.



G. (2R)-2-(6-Метоксинафтален-2-ил)пропановая кислота ((R)-энантиомер).



H.  $R = OH$ : 6-Метоксинафтален-2-ол.

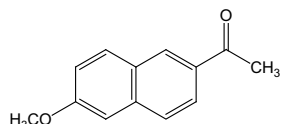
I.  $R = CH_2-CO_2H$ : (6-Метоксинафтален-2-ил)-уксусная кислота.

J.  $R = C_2H_5$ : 2-Этил-6-метоксинафтол.

K.  $R = CHOH-CH_3$ : (1RS)-1-(6-Метоксинафтален-2-ил)этанол.

M.  $R = H$ : 2-Метоксинафтол (неролин).

N.  $R = Br$ : 2-Бром-6-метоксинафтол.

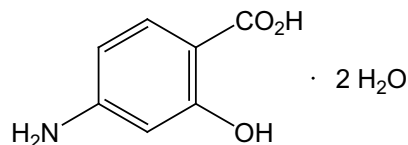


L. 1-(6-Метоксинафтален-2-ил)этанон.

## НАТРИЯ АМИНОСАЛИЦИЛАТ ДИГИДРАТ

*Natrii aminosalicylas dihydricus*

**SODIUM AMINOSALICYLATE DIHYDRATE**



$C_7H_9NNaO_3 \cdot 2H_2O$

М.м. 211,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия аминосалицилат дигидрат содержит не менее 99,0% и не более 101,0% натрия 4-амно-2-гидроксibenзоата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо кристаллы. Слегка гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, E.

Вторая идентификация: B, C, D, E.

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: эталонный спектр натрия аминосалицилата дигидрата по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

B. 0,3 г испытуемого образца помещают в фарфоровый тигель и осторожно нагревают на слабом огне до выделения паров. Тигель накрывают часовым стеклом, на котором образуется сублимат. Температура плавления (2.2.14) полученного сублимата: от 120°C до 124°C.

C. К 0,1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 5 мл воды P и 0,1 мл раствора хлорида железа P1. Появляется красновато-коричневое окрашивание.

D. 2 мл раствора S дают реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

E. 0,5 мл раствора S дают реакцию (a) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Раствор S1.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Свежеприготовленный раствор S1 должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска свежеприготовленного раствора S1 должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>5</sub>.

**рН** (2.2.3). От 6,5 до 8,5. Измеряют рН раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы и подвижную фазу используют свежеприготовленными.

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мг 3-аминофенола Р (примесь А) растворяют в воде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 5,0 мг ФСО месалазина (примесь В) растворяют в воде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а) и доводят водой Р до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октилсилильным деактивированным по отношению к основаниям для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 2,2 г кислоты хлорной Р и 1,0 г кислоты фосфорной Р растворяют в воде Р и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем;

– подвижная фаза В: 1,7 г кислоты хлорной Р и 1,0 г кислоты фосфорной Р растворяют в ацетонитриле Р и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—15	100	0
15—30	100 → 40	0 → 60
30—35	40 → 100	60 → 0
35—45	100	0

– скорость подвижной фазы: 1,25 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Относительное удерживание** (по отношению к 4-аминосалицилату; время удерживания — около 12 мин): примесь А — около 0,30; примесь В — около 0,37.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 4,0 между пиками примеси А и примеси В.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– примесь В (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– любая другая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь

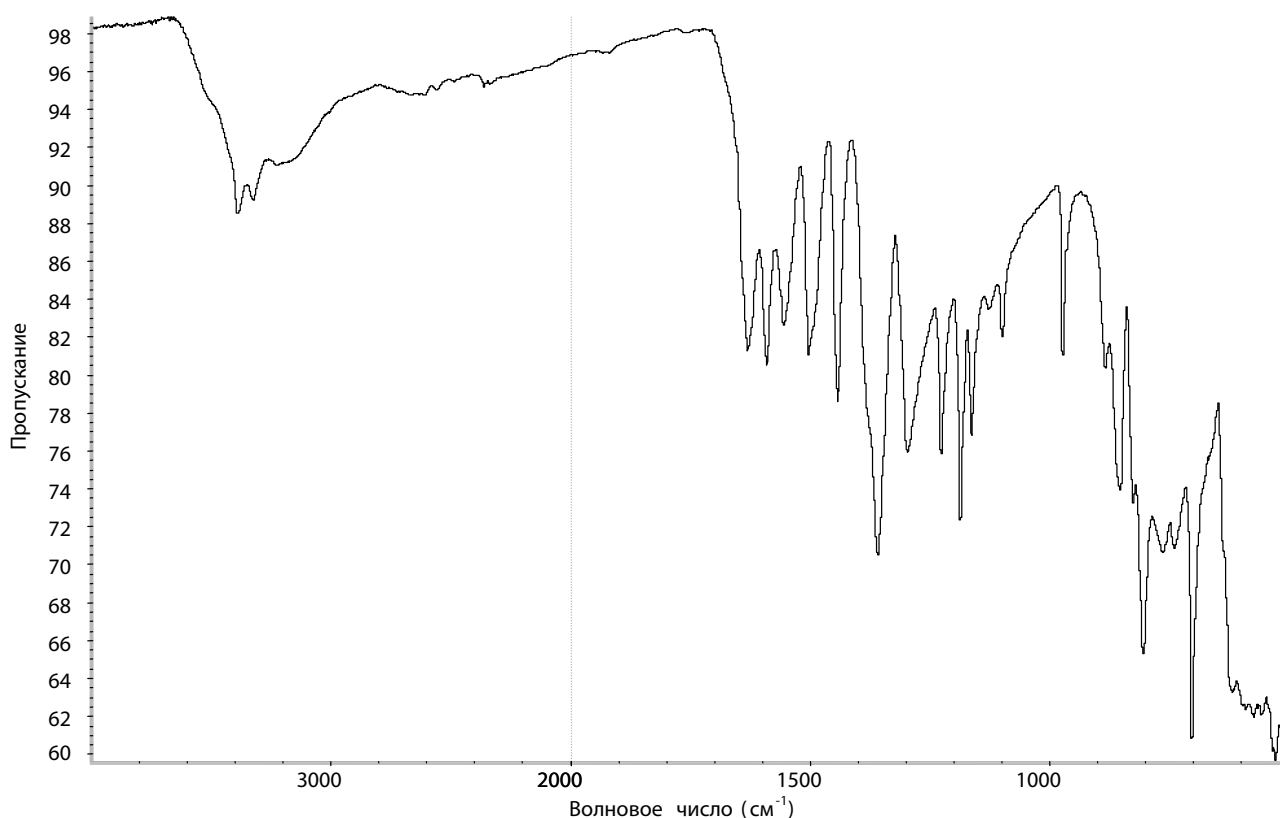


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания натрия аминосалицилата дигидрата.

любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать 0,1 площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 16,0% и не более 17,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Пирогенность** (2.6.8). Субстанция должна выдерживать испытание на пирогены, если предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов. Готовят раствор 20 мг/мл испытуемого образца в *воде для инъекций* Р. Тест-доза — 10 мл полученного раствора на 1 кг массы тела кролика.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия аминосалицилат дигидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 20 мл *воды* Р, прибавляют 10 мл раствора 500 г/л *натрия бромид* Р и 25 мл *кислоты уксусной ледяной* Р. Прибавляют 5 мл 0,1 М *раствором натрия нитрита* и титруют этим же титрантом потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М *раствора натрия нитрита* соответствует 17,52 мг  $C_7H_6NNaO_3$ .

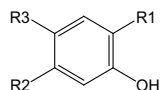
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Стерильная субстанция — в воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В.*



А. R1 = R3 = H, R2 = NH<sub>2</sub>: 3-Аминофенол.

В. R1 = CO<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = NH<sub>2</sub>: 5-Амино-2-гидроксибензойная кислота (месалазин).

## НАТРИЯ БРОМИД

*Natrii bromidum*

**SODIUM BROMIDE**

**NaBr**

**М.м. 102,9**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия бромид содержит не менее 98,0% и не более 100,5% NaBr в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый гранулированный порошок либо мелкие бесцветные прозрачные или непрозрачные кристаллы. Слегка гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на бромиды (2.3.1).

**В.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 10,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида*, Р приготовленной из *воды дистиллированной* Р, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *раствора бромтимолового синего* Р1. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М *раствора хлористоводородной кислоты* или 0,01 М *раствора натрия гидроксид* окраска раствора должна измениться.

**Броматы.** К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл *раствора крахмала* Р, 0,1 мл раствора 100 г/л *калия йодида* Р, 0,25 мл 0,5 М *раствора серной кислоты* и выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте. Не должно образовываться синее или фиолетовое окрашивание раствора.

**Хлориды.** Не более 0,6%. 1,000 г испытуемого образца растворяют в 20 мл *кислоты азотной разведенной* Р, прибавляют 5,0 мл *раствора пероксида водорода концентрированного* Р и нагревают на водяной бане до полного исчезновения окраски раствора. Стенки колбы ополаскивают небольшим количеством *воды* Р и продолжают нагревание на водяной бане в течение 15 мин. Охлаждают, доводят *водой* Р до объема 50 мл, прибавляют 5,0 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата*, 1 мл *дибутилфталата* Р, встряхивают и титруют 0,1 М *раствором аммония тиоцианата*, используя в качестве инди-



катора 5 мл раствора железа (III) аммония сульфата P2. На титрование должно пойти не более 1,7 мл 0,1 М раствора серебра нитрата. Регистрируют объем использованного 0,1 М раствора серебра нитрата для раздела «Количественное определение».

Параллельно проводят контрольный опыт.

**Иодиды.** К 5 мл раствора S прибавляют 0,15 мл раствора железа (III) хлорида P1, 2 мл метиленхлорида P и встряхивают. После разделения слоев нижний слой должен быть бесцветным (2.2.2, метод I).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01 % (100 ppm). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,002 % (20 ppm). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

**Магний и щелочноземельные металлы** (2.4.7). Не более 0,02 % (200 ppm) в пересчете на кальций. 10,0 испытуемого образца должны выдерживать испытание на магний и щелочноземельные металлы. Объем 0,01 М раствора натрия эдетата не должен превышать 5,0 мл

**# Барий.** К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл воды дистиллированной P и 1 мл кислоты серной разведенной P. Через 15 мин опалесценция в полученном растворе должна быть не интенсивнее смеси из 5 мл раствора S и 6 мл воды дистиллированной P.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,001 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 3,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C в течение 3 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия бромид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят методом мембранной фильтрации, отмывая каждый фильтр 6 порциями по 100 мл изотонического раствора натрия хлорида, содержащего 2 % полисорбата. Посев на питательную среду № 2, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,000 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл воды P, 5 мл кислоты азотной разведенной P, 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 2 мл дибутилфталата P и встряхивают. Титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железа (III)

аммония сульфата P2, энергично встряхивая вблизи точки эквивалентности.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 10,29 мг NaBr.

Содержание NaBr в процентах рассчитывают по формуле:

$$a - 2,902b,$$

где:

*a* — содержание NaBr и KCl, полученное при количественном определении рассчитанное как содержание NaBr;

*b* — содержание хлора, полученное в испытании на хлориды.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ

*Natrii hydrogenocarbonas*

### SODIUM HYDROGEN CARBONATE

NaHCO<sub>3</sub>

М.м. 84,0

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия гидрокарбонат содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % NaHCO<sub>3</sub>.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

При нагревании постепенно превращается в натрия карбонат.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** К 5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P. Появляется бледно-розовое окрашивание. Нагревают. Выделяются пузырьки газа и появляется красное окрашивание.

**B.** Испытуемый образец дает реакцию (a) на карбонаты и гидрокарбонаты (2.3.1).

**C.** Испытуемый образец дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в 90 мл воды, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Карбонаты.** Значение pH свежеприготовленного раствора S не должно превышать 8,6.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,015 % (150 ppm). К 7 мл раствора S прибавляют 2 мл кислоты азотной P и доводят водой P до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,015% (150 ppm). К суспензии из 1,0 г испытуемого образца и 10 мл воды дистиллированной *P* прибавляют кислоту хлористоводородную *P* до нейтральной реакции среды и еще 1 мл кислоты хлористоводородной *P*. Доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл.

**Аммония соли** (2.4.1). Не более 0,002% (20 ppm). К 10 мл раствора *S* прибавляют 15 мл воды *P*. Эталон готовят с использованием смеси из 5 мл воды *P* и 10 мл эталонного раствора аммония (1 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P*.

**Мышьяк** (2.4.2, метод *A*). Не более 0,0002% (2 ppm). Определение проводят из 0,5 г испытуемого образца.

**Кальций** (2.4.3). Не более 0,01% (100 ppm). К суспензии из 1,0 г испытуемого образца и 10 мл воды дистиллированной *P* прибавляют кислоту хлористоводородную *P* до нейтральной реакции среды и доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,002% (20 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 10 мл.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *A*). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 2 мл кислоты хлористоводородной *P* и 18 мл воды *P*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm *Pb*) *P*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия гидрокарбонат в условиях испытаний обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

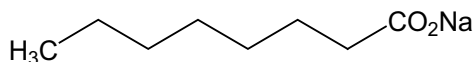
1,500 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и титруют 1 *M* раствором кислоты хлористоводородной, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора метилового оранжевого *P*.

1 мл 1 *M* раствора кислоты хлористоводородной соответствует 84,0 мг  $\text{NaHCO}_3$ .

## НАТРИЯ КАПРИЛАТ

*Natrii caprylas*

**SODIUM CAPRILATE**



$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_2$

М.м. 166,2

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия каприлат содержит не менее 99,0% и не более 101,0% натрия октаноата в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим или легко растворим в воде, легко растворим в уксусной кислоте, умеренно растворим в 96% спирте, практически не растворим в ацетоне.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

**B.** К 0,2 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,3 мл воды *P*. Полученный раствор дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 8,0 до 10,5. Измеряют pH раствора *S*.

**Сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

**Испытуемый раствор.** 0,116 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем. К полученному раствору прибавляют 1 мл 2,8% (об/об) раствора кислоты серной *P* и встряхивают с 10 мл этилацетата *P*. Органический слой отделяют и высушивают при помощи натрия сульфата безводного *P*.

**Раствор сравнения (а).** 0,10 г ФСО каприловой кислоты растворяют в этилацетате *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1 мл испытуемого раствора доводят этилацетатом *P* до объема 100 мл. 5 мл полученного раствора доводят этилацетатом *P* до объема 50 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и диаметром 0,25 мм, покрытая слоем микроскопической 20 000 2-нитротерефталата *P* (толщина слоя 0,25 мкм);
- газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя: 1,5 мл/мин;
- деление потока: 1:100;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—1	100
	1—25	100 → 220
	25—35	220
Блок ввода проб		250
Детектор		250

– *детектор*: пламенно-ионизационный;

– *объем вводимой пробы*: 1 мкл.

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (b):

– *отношение сигнал/шум*: не менее 5 для основного пика.

*Предельное содержание примесей*: испытуемый раствор (a):

– *любая примесь*: не более 0,3 %;

– *сумма примесей*: не более 0,5 %.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (b) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод В). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в *уксусной кислоте ледяной Р*, доводят до объема 10 мл этим же растворителем и прибавляют 10 мл 96 % *спирта Р*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р* и 9 мл смеси из равных объемов *кислоты уксусной ледяной Р* и 96 % *спирта Р*.

**Вода** (2.5.12). Не более 3,0 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

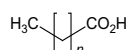
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия каприлат в условиях испытания обладает не антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 16,62 мг  $C_8H_{15}NaO_2$ .

#### ПРИМЕСИ



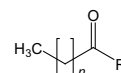
A.  $n = 4$ : Гексановая кислота.

B.  $n = 5$ : Гептановая кислота.

C.  $n = 7$ : Нонановая кислота.

D.  $n = 8$ : Декановая кислота.

E. Вальпроевая кислота.

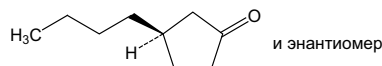


F.  $R = OCH_3$ ,  $n = 6$ : Метилоктаноат.

G.  $R = OC_2H_5$ ,  $n = 6$ : Этилоктаноат.

H.  $R = OCH_3$ ,  $n = 8$ : Метилдеканоеат.

I.  $R = CH_3$ ,  $n = 8$ : Ундекан-2-он.



и энантиомер

J. (RS)-5-Бутилтетрагидрофуран-2-он (лактон  $\gamma$ -гидроксиоктановой кислоты).

## НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТ (#НАТРИЯ ДИСУЛЬФИТ)

*Natrii metabisulfis*

**SODIUM METABISULPHITE**

$Na_2S_2O_5$

М.м. 190,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия метабисульфит содержит не менее 95,0 % и не более 100,5 %  $Na_2S_2O_5$ .

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «рН» как указано в разделе «Испытания».

**B.** К 0,4 мл раствора калия йодида йодированного *Р* прибавляют 8 мл воды дистиллированной *Р* и 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», разведенного водой дистиллированной *Р* в 10 раз. Полученный раствор бесцветный и дает реакцию (a) на сульфаты (2.3.1).

**C.** Раствор S дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р*, приготовленной из воды дистиллированной *Р*, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**рН** (2.2.3). От 3,5 до 5,0. Измеряют рН раствора S.

**Тиосульфаты.** К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*. Раствор должен быть прозрачным (2.2.1) в течение не менее 15 мин.

**Мышьяк** (2.4.2, метод А). Не более 0,0005 % (5 ppm). 0,20 г испытуемого образца смешивают в чашке с 2 мл воды Р. Прибавляют по каплям 1,5 мл кислоты азотной Р, выпаривают смесь на водяной бане досуха и нагревают на огне до окончания выделения паров. Полученный остаток смывают 25 мл воды Р.

**Железо** (2.4.9). Не более 20 ppm. Раствор S должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002 % (20 ppm). 40 мл раствора S помещают в кварцевый тигель, прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной Р и выпаривают досуха. Полученный остаток растворяют в 19 мл воды Р и прибавляют 1 мл раствора 40 г/л натрия фторида Р. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия метабисульфит в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 50,0 мл 0,05 М раствора йода, прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р, который прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 4,753 мг  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ .

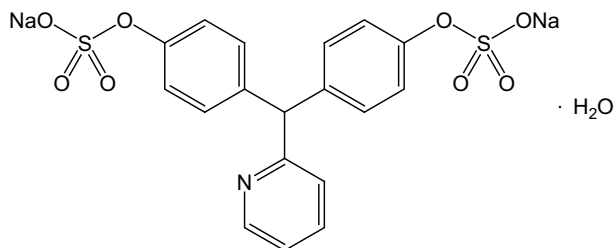
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### НАТРИЯ ПИКОСУЛЬФАТ

*Natrii picosulfas*

#### SODIUM PICOSULFATE



$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NNa}_2\text{O}_8\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

М.м. 499,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия пикосульфат содержит не менее 98,5% и не более 100,5% 4,4'-(пиридин-2-

илметилен)бисфенил бис(натрия сульфата) в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, Е.

Вторая идентификация: В, С, D, Е.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО натрия пикосульфата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси», в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** К 5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, нагревают до кипения и прибавляют 1 мл раствора бария хлорида Р1. Образуется белый осадок.

**Д.** К 10 мг испытуемого образца прибавляют 3 мл кислоты серной Р и 0,1 мл раствора калия дихромата Р1. Появляется фиолетовое окрашивание.

**Е.** Раствор S дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)<sub>7</sub>.

**Кислотность и щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора фенолфталеина Р. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,25 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (a).** 0,20 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до 5 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (а).** 20 мг ФСО натрия пикосульфата растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 2 мл испытуемого раствора (b) доводят метанолом *P* до объема 100 мл.

**Раствор сравнения (с).** 0,20 г испытуемого образца растворяют в 2 мл раствора 103 г/л кислоты хлористоводородной *P*. Быстро нагревают до кипения и кипятят в течение 10 с. Охлаждают в ледяной бане и доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> *P*.

**Подвижная фаза:** кислота муравьиная безводная *P* — вода *P* — метанол *P* — этилацетат *P* (2,5:12,5:25:60, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** в потоке горячего воздуха в течение 15 мин.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм (идентификация В). Пластинку опрыскивают раствором 200 г/л кислоты хлористоводородной *P* в метаноле *P* и нагревают при температуре 110°C в течение 10 мин. Горячую пластинку опрыскивают свежеприготовленным раствором, содержащим 50 г/л железа хлорида *P* и 1 г/л калия феррицианида *P*. Просматривают мокрую пластинку.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

— на хроматограмме обнаруживаются три полностью разделенных пятна. На линии старта может быть обнаружено четвертое пятно.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды (2.4.4).** Не более 0,02 % (200 ppm). 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты (2.4.13).** Не более 0,04 % (400 ppm). 7,5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод А).** Не более 0,002 % (20 ppm). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

**Вода (2.5.12).** Не менее 3,0 % и не более 5,0 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

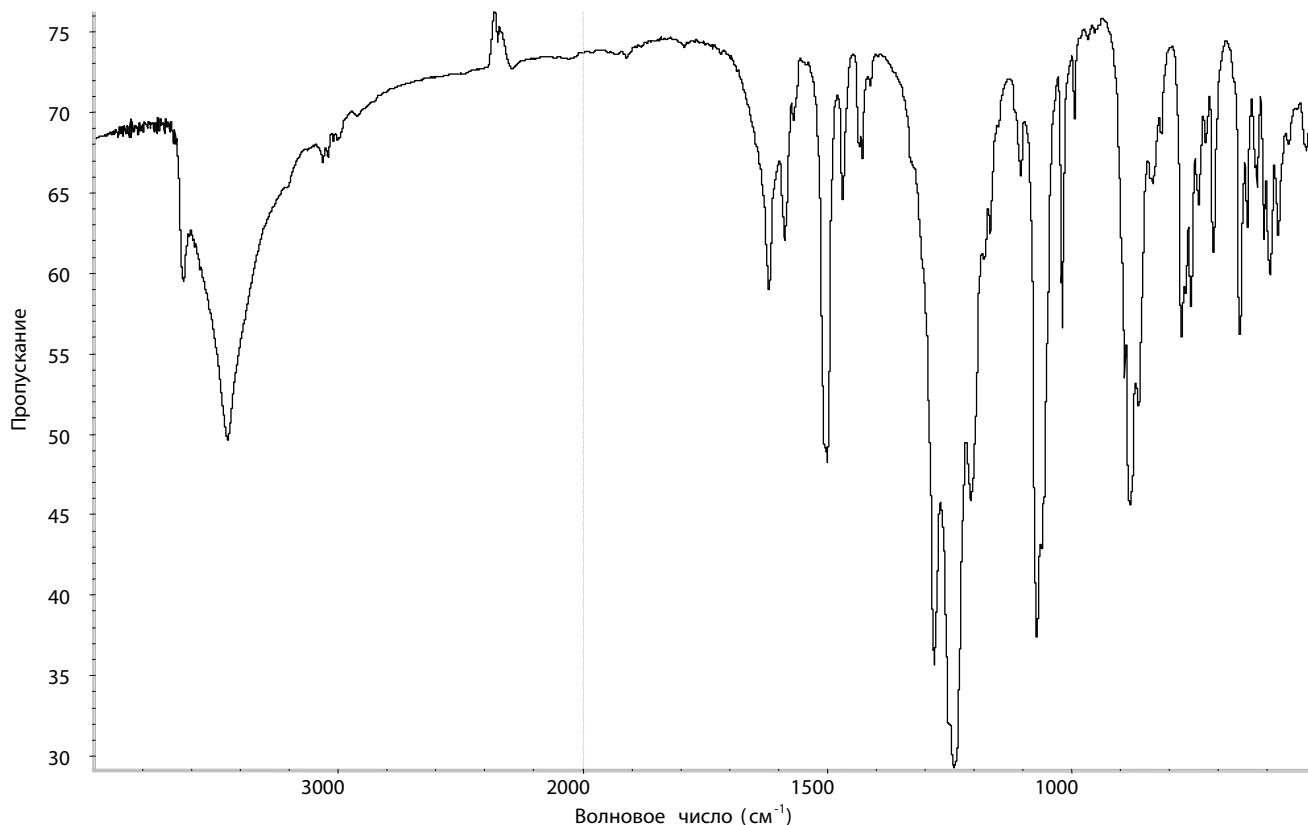


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО натрия пикосульфата в дисках с калия бромидом *P*.

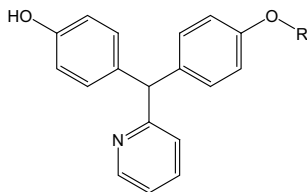
**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия пикосульфат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 80 мл метанола *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 48,14 мг  $C_{18}H_{13}NNa_2O_8S_2$ .

#### ПРИМЕСИ



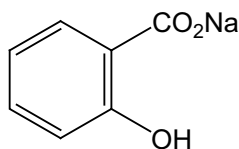
A.  $R = SO_3Na$ : 4-[(Пиридин-2-ил)(4-гидроксифенил)метил]фенил натрия сульфат.

B.  $R = H$ : 4,4'-[(Пиридин-2-ил)метилден]бис-фенол.

## НАТРИЯ САЛИЦИЛАТ

*Natrii salicylas*

### SODIUM SALICYLATE



$C_7H_5NaO_3$

М.м. 160,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия салицилат содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % натрия 2-гидроксibenзолкарбоксилата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок, либо мелкие бесцветные кристаллы, либо блестящие чешуйки.

Легкорастворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО натрия салицилата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции на салицилаты (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Кислотность.** К 20 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолового красного *P*. Окраска раствора должна быть желтой. При прибавлении не более 2,0 мл 0,01 *M* раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на фиолетово-красную.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл воды *P*, 10 мл кислоты азотной разведенной *P* и фильтруют. 10 мл полученного фильтрата доводят водой *P* до объема 15 мл.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,06 % (600 ppm). 2,5 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод В). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,6 г испытуемого образца растворяют в 16 мл смеси из 5 объемов воды *P* и 10 объемов 96 % спирта *P*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb), приготовленного путем разведения эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) *P* смесью из 5 объемов воды *P* и 10 объемов 96 % спирта *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,00 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия салицилат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,130 г испытуемого образца растворяют в 30 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 16,01 мг  $C_7H_5NaO_3$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

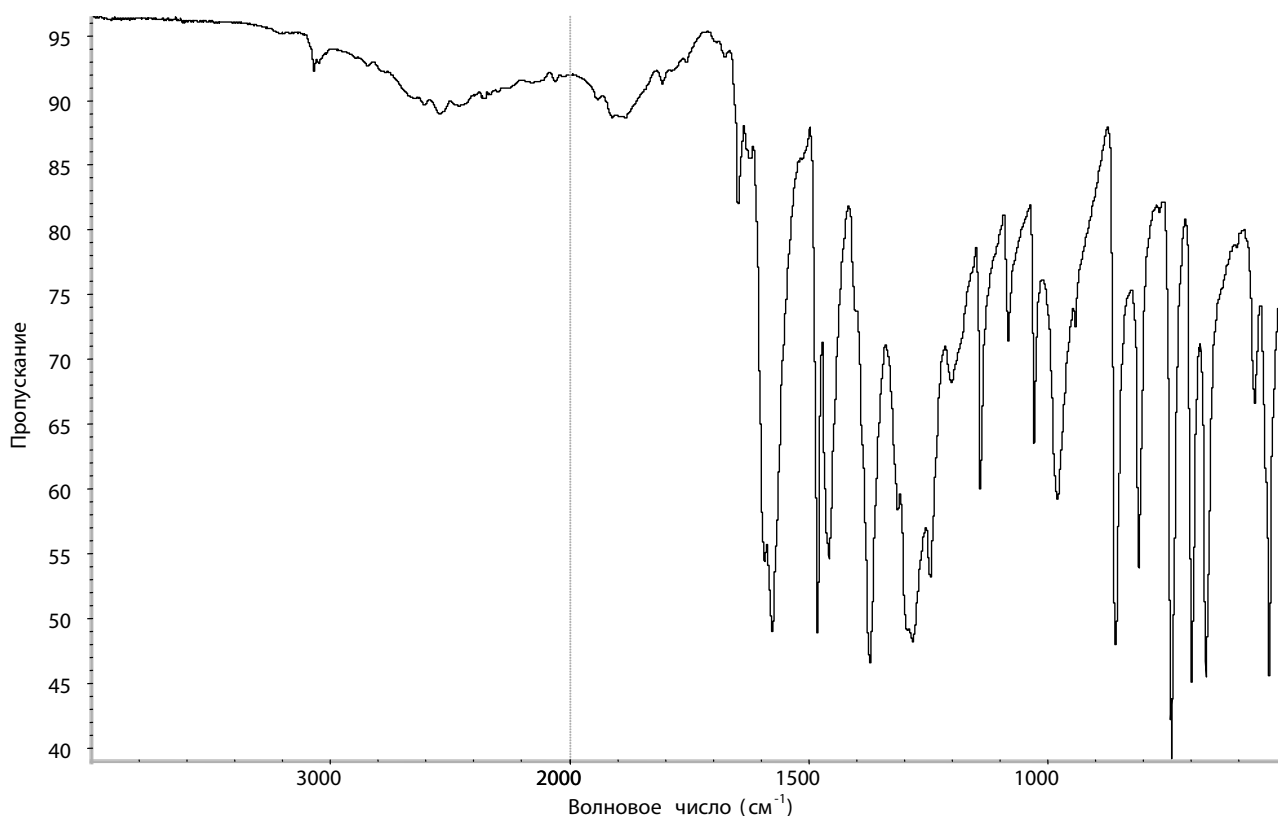


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО натрия салицилата.

## НАТРИЯ ХЛОРИД

*Natrii chloridum*

### SODIUM CHLORIDE

**NaCl**

**М.м. 58,44**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия хлорид содержит не менее 99,0% и не более 100,5% NaCl в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый кристаллический порошок, либо бесцветные кристаллы, либо белые крупинки.

Легкорастворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец дает реакции на хлориды (2.3.1).

**В.** Испытуемый образец дает реакции (а) и (b) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

Если испытуемый образец представляет собой крупинки, перед испытанием его размалывают.

**Раствор S.** 20,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 20 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего Р1. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной или 0,01 М раствора натрия гидроксиды окраска раствора должна измениться.

**Бромиды.** Не более 0,01% (100 ppm). К 0,5 мл раствора S прибавляют 4,0 мл воды Р, 2,0 мл раствора фенолового красного Р2, 1,0 мл раствора 0,1 г/л хлорамина Р и немедленно перемешивают. Точно через 2 мин прибавляют 0,15 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата, перемешивают и доводят водой Р до объема 10,0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 590 нм, не должна превышать оптическую плотность эталона, приготовленного параллельно с испытуемым раствором с использованием 5 мл раствора 3,0 мг/л калия бромиды Р. В качестве компенсационного раствора используют воду Р.

**Ферроцианиды.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в 6 мл воды Р, прибавляют 0,5 мл смеси из 5 мл раствора 10 г/л железа (III) аммония сульфата Р в растворе 2,5 г/л кислоты серной Р и 95 мл раствора 10 г/л железа (III) сульфата Р. В течение 10 мин не должно появиться синее окрашивание.

**Йодиды.** 5 г испытуемого образца увлажняют, прибавляя каплями свежеприготовленную смесь из 0,15 мл раствора натрия нитрита Р, 2 мл 0,5 М раствора кислоты серной, 25 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, Р

и 25 мл воды *P*. Полученный раствор через 5 мин просматривают при дневном освещении. Не должно появиться синее окрашивание.

**Нитраты.** К 10 мл раствора *S* прибавляют 10 мл воды *P*. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 354 нм, не должна превышать 0,01.

**Фосфаты** (2.4.11). Не более 0,0025% (25 ppm). 2 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на фосфаты.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,02% (200 ppm). 7,5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 30 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Алюминий** (2.4.17). Если субстанция предназначена для производства растворов для перитонеального диализа, гемодиализа или гемофильтрации, она должна выдерживать испытание на алюминий. Не более 0,00002% (0,2 ppm). 20,0 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P* и прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий. В качестве эталона используют смесь из 2 мл эталонного раствора алюминия (2 ppm Al) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 98 мл воды *P*. В качестве контрольного раствора используют смесь из 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 100 мл воды *P*.

**Мышьяк** (2.4.2, метод А). Не более 0,0001% (1 ppm). 5 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на мышьяк.

**Барий.** К 5 мл раствора *S* прибавляют 5 мл воды дистиллированной *P* и 2 мл кислоты серной разведенной *P*. Через 2 ч опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси из 5 мл раствора *S* и 7 мл воды дистиллированной *P*.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,0002% (2 ppm). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на железо. Эталон готовят с использованием смеси из 4 мл эталонного раствора железа (1 ppm Fe) *P* и 6 мл воды *P*.

**Магний и щелочноземельные металлы** (2.4.7). Не более 0,01% (100 ppm) в пересчете на Са. 10,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на магний и щелочноземельные металлы (используют 150 мг индикаторной смеси протравного черного 11 *P*). Объем пошедшего на титрование 0,01 М раствора натрия эдетата не должен превышать 2,5 мл.

**Калий.** Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения или растворов для гемодиализа, перитонеального диализа и гемофильтрации, она должна выдерживать испытание на калий. Не более 0,05% (500 ppm). Атомно-эмиссионная спектрометрия (2.2.22, метод 1).

**Испытуемый раствор.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** Готовят соответствующими разведениями раствора, приготовленного следующим образом: 1,144 г калия хлорида *P*, предварительно высушенного при температуре от 100°C до 105°C в течение 3 ч, растворяют в воде *P* и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем (600 мкг/мл К).

Интенсивность эмиссии измеряют при длине волны 766,5 нм.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,0005% (5 ppm). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 5 МЕ/г, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия хлорид в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl.

## МАРКИРОВКА

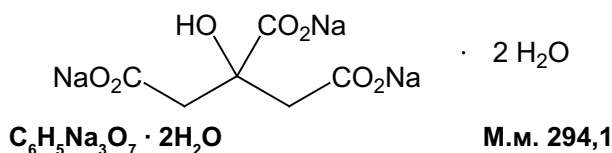
При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения;
- субстанция не содержит бактериальных эндотоксинов;
- субстанция пригодна для производства растворов для перитонеального диализа, гемодиализа и гемофильтрации.

## НАТРИЯ ЦИТРАТ

*Natrii citras*

**SODIUM CITRATE**





## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия цитрат содержит не менее 99,0% и не более 101,0% тринатрия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо белые или почти белые гранулярные кристаллы. Слегка расплывается во влажном воздухе.

Легкорастворим в воде, практически нерастворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 1 мл раствора S, полученного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 4 мл воды P. Полученный раствор дает реакцию (а) на цитраты (2.3.1).

**В.** 1 мл раствора S дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина P. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной или 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

**Легкообугливающиеся вещества.** К 0,20 г измельченного испытуемого образца прибавляют 10 мл кислоты серной P, нагревают на водяной бане при температуре  $(90 \pm 1)^\circ\text{C}$  в течение 60 мин и быстро охлаждают. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее эталона  $\text{Y}(\text{Ж})_2$  или  $\text{GY}(\text{ЗЖ})_2$  (2.2.2, метод II).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,005% (50 ppm). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл.

**Оксалаты.** Не более 0,03% (300 ppm). 0,50 г испытуемого образца растворяют в 4 мл воды P, прибавляют 3 мл кислоты хлористоводородной P, 1 г гранулированного цинка P и нагревают на водяной бане в течение 1 мин. Выдерживают в течение 2 мин, сливают надосадочную жидкость в пробирку, содержащую 0,25 мл раствора 10 г/л фенолгидразина гидрохлорида P, нагревают до кипения, быстро охлаждают, переносят в мерный цилиндр, прибавляют равный объем кислоты хлористоводородной P, 0,25 мл раствора калия феррицианида P, встряхивают и выдерживают в течение 30 мин. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее

эталона, приготовленного аналогично и в то же самое время с использованием 4 мл раствора 50 мг/л кислоты щавелевой P.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,015% (150 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной P1 доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,001% (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**Вода** (2.5.12). Не менее 11,0% и не более 13,0%. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца. После прибавления испытуемого образца раствор перемешивают в течение 15 мин и титруют.

**Пирогенность** (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения больших объемов, испытуемый образец должен выдерживать испытание на пирогенность. Тест-доза — 10 мл свежеприготовленного раствора в воде для инъекций P, содержащего 10,0 мг/мл испытуемого образца и 7,5 мг/мл кальция хлорида P, свободного от пирогенов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Натрия цитрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 20 мл кислоты уксусной безводной P, нагревая до температуры около  $50^\circ\text{C}$ , охлаждают и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до появления зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора нафтолбензеина P.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 8,602 мг  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ .

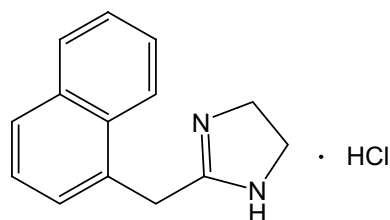
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

НАФАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД  
(# НАФТИЗИНА ГИДРОХЛОРИД)

*Naphazolini hydrochloridum*

**NAPHAZOLINE HYDROCHLORIDE**



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$

М.м. 246,7

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-(нафтален-1-илметил)-4,5-дигидро-1H-имидазола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, растворим в 96% спирте.

Температура плавления: около 259°C с разложением.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 230 нм до 350 нм.

*Максимумы поглощения:* при 270 нм, при 280 нм, при 287 нм и при 291 нм.

*Отношение оптических плотностей:*

—  $A_{270}/A_{280}$  — от 0,82 до 0,86;

—  $A_{287}/A_{280}$  — от 0,67 до 0,70;

—  $A_{291}/A_{280}$  — от 0,65 до 0,69.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО нафазолина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 20 мл раствора S прибавляют 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида и 0,1 мл раствора метилового красного Р. Раствор должен быть желтым. При прибавлении не более 0,6 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 5 мг 1-нафтилуksусной кислоты Р растворяют в подвижной фазе, прибавляют 5 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5,0 мг ФСО нафазолина примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

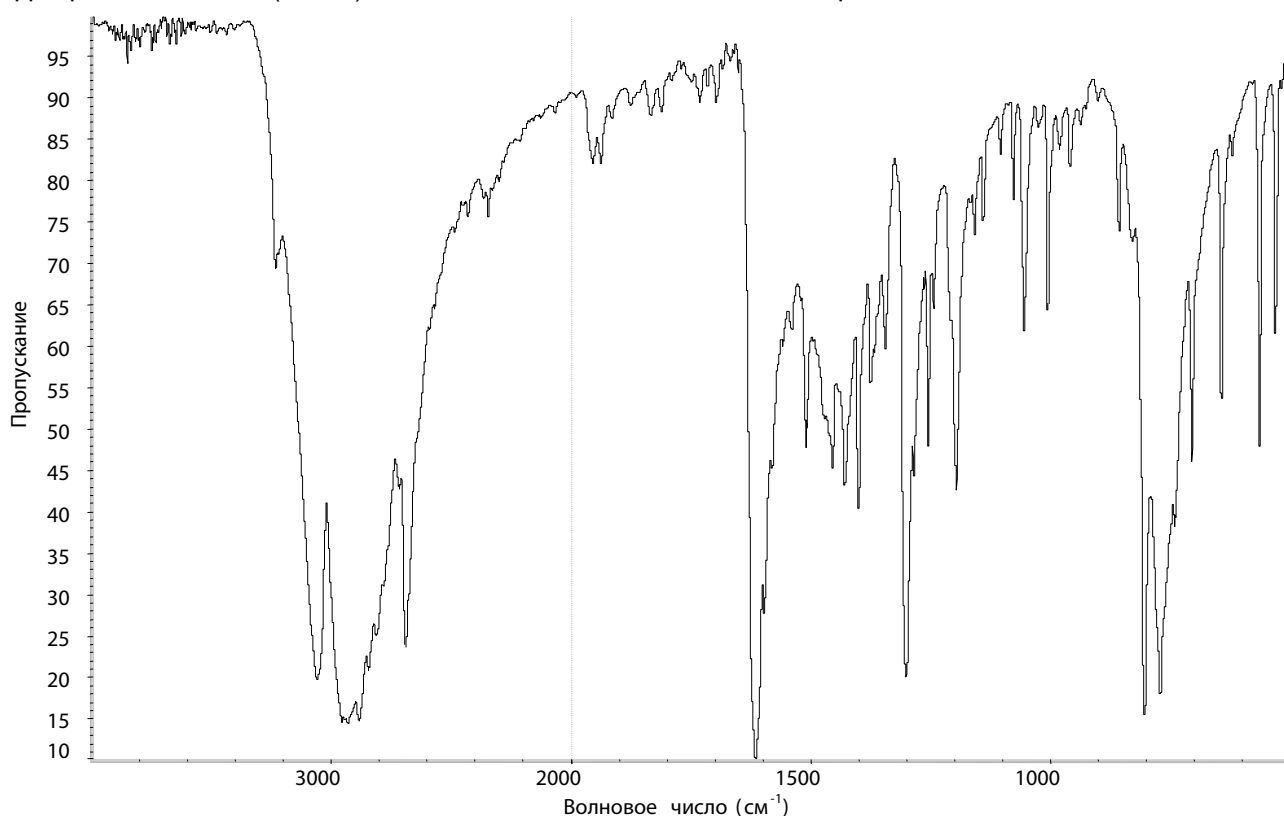


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО нафазолина гидрохлорида.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р* (размер частиц 4 мкм) с размером пор 6 нм;

– подвижная фаза: 1,1 г натрия октансульфоната Р растворяют в смеси из 5 мл кислоты уксусной ледяной Р, 300 мл ацетонитрила Р и 700 мл воды Р;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания нафазолина.

Время удерживания: нафазолин — около 14 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками нафазолина и примеси В.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (б);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Нафазолина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 2, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:50. Посев на питательную среду № 1 проводят для исключения

возможности присутствия устойчивых к нафазолина гидрохлориду штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 50 мл 96% спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 24,67 мг  $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$ .

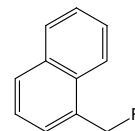
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.

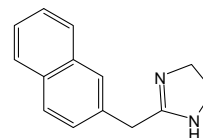
Другие обнаруживаемые примеси: В, С, D.



А. R = CO-NH-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>: N-(2-Аминоэтил)-2-(нафтален-1-ил)ацетамид (нафтилацетилэтиленидиамин).

В. R = CO<sub>2</sub>H: (Нафтален-1-ил)уксусная кислота (1-нафтилуксусная кислота).

С. R = CN: (Нафтален-1-ил)ацетонитрил-(1-нафтилацетонитрил).

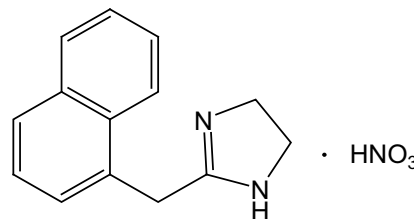


D. 2-(Нафтален-2-илметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (β-нафазолин).

### НАФАЗОЛИНА НИТРАТ (# НАФИЗИНА НИТРАТ)

*Naphazolini nitras*

**NAPHAZOLINE NITRATE**



$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$

М.м. 273,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-(нафтален-1-илметил)-4,5-дигидро-1H-имидазола нитрата в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 167°C до 170°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 230 нм до 350 нм.

*Максимумы поглощения:* при 270 нм, при 280 нм, при 287 нм и при 291 нм.

*Отношение оптических плотностей:*

—  $A_{270}/A_{280}$  — от 0,82 до 0,86;

—  $A_{291}/A_{280}$  — от 0,65 до 0,69.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО нафазолина нитрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**D.** 45 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р, прибавляют 1 мл кислоты

серной Р, осторожно встряхивают и выдерживают до охлаждения. Прибавляют каплями по стенке пробирки 1 мл раствора железа (II) сульфата Р2. На границе раздела двух жидкостей появляется коричневое окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 5,0 до 6,5. Измеряют pH раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 5 мг 1-нафтилуксусной кислоты Р растворяют в подвижной фазе, прибавляют 5 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5,0 мг ФСО нафазолина примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

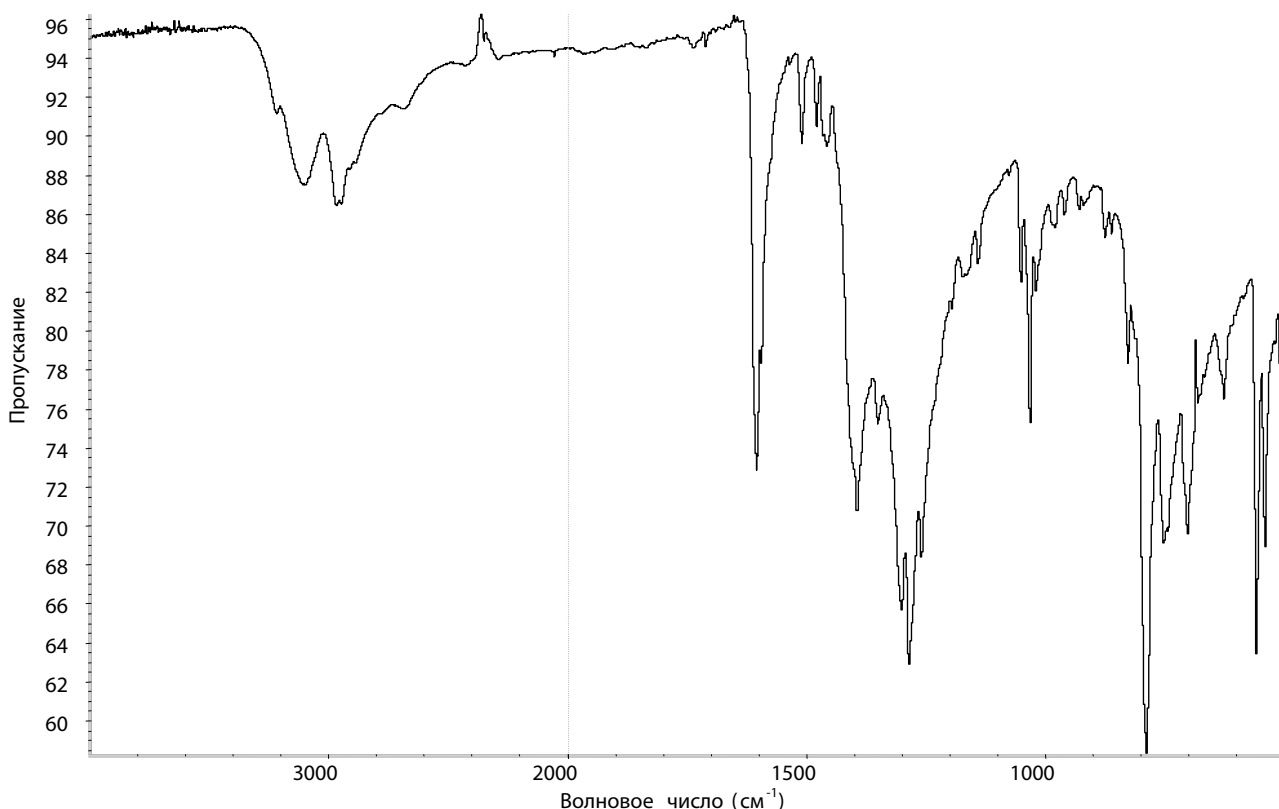


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО нафазолина нитрата.

**Раствор сравнения (с).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р* (размер частиц 4 мкм) с размером пор 6 нм;

– подвижная фаза: 1,1 г *натрия октансульфоната Р* растворяют в смеси из 5 мл *кислоты уксусной ледяной Р*, 300 мл *ацетонитрила Р* и 700 мл *воды Р*;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания нафазолина.

**Относительное удерживание** (по отношению к нафазолину; время удерживания — около 14 мин): примесь А — около 0,76; примесь D — около 1,24; примесь В — около 1,27; примесь С — около 2,8.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками нафазолина и примеси В.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b);

– любая другая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05 %) и пики нитрат-иона.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,033 % (330 ppm). Раствор S должен выдерживать испытания на хлориды.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Нафазолина нитрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 2, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:50. Посев на питательную среду № 1 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к нафазолина нитрату штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 30 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 27,33 мг  $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$ .

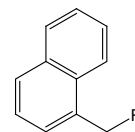
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** А.

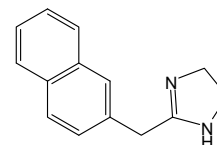
**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В, С, D.



A. R = CO-NH-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>: N-(2-Аминоэтил)-2-(нафтален-1-ил)ацетамид (нафтилацетилэтиленидиамин).

B. R = CO<sub>2</sub>H: (Нафтален-1-ил)уксусная кислота (1-нафтилуксусная кислота).

C. R = CN: (Нафтален-1-ил)ацетонитрил (1-нафтилацетонитрил).



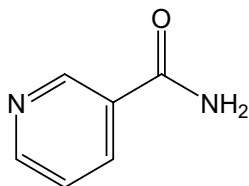
D. 2-(Нафтален-2-илметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (β-нафазолин).

## НИКОТИНАМИД

(# ВИТАМИН В<sub>3</sub>, # ВИТАМИН РР)

*Nicotinamidum*

**NICOTINAMIDE**



**C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O**

**М.м. 122,1**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Никотинамид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% пиридин-3-карбоксиамида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Легкорастворим в воде и в этаноле.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: А, В.*

*Вторая идентификация: А, С, D.*

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 128°C до 131°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО никотинамида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** 0,1 г испытуемого образца кипятят с 1 мл раствора *натрия гидроксида разведенного Р*. Выделяются пары аммиака.

**D.** 2 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят *водой Р* до объема 100 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл *раствора цианобромида Р*, 3 мл раствора 25 г/л *анилина Р* и встряхивают. Появляется желтое окрашивание.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в *воде*, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, *метод II*). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**pH** (2.2.3). От 6,0 до 7,5. Измеряют pH раствора *S*.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 0,4 г испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов 96% *спирта Р* и *воды Р* и доводят до объема 5,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения.* 0,5 мл испытуемого раствора доводят смесью из равных объемов 96% *спирта Р* и *воды Р* до объема 200 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> *Р*.

*Подвижная фаза:* *вода Р* — *этанол Р* — *хлороформ Р* (4:45:48, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

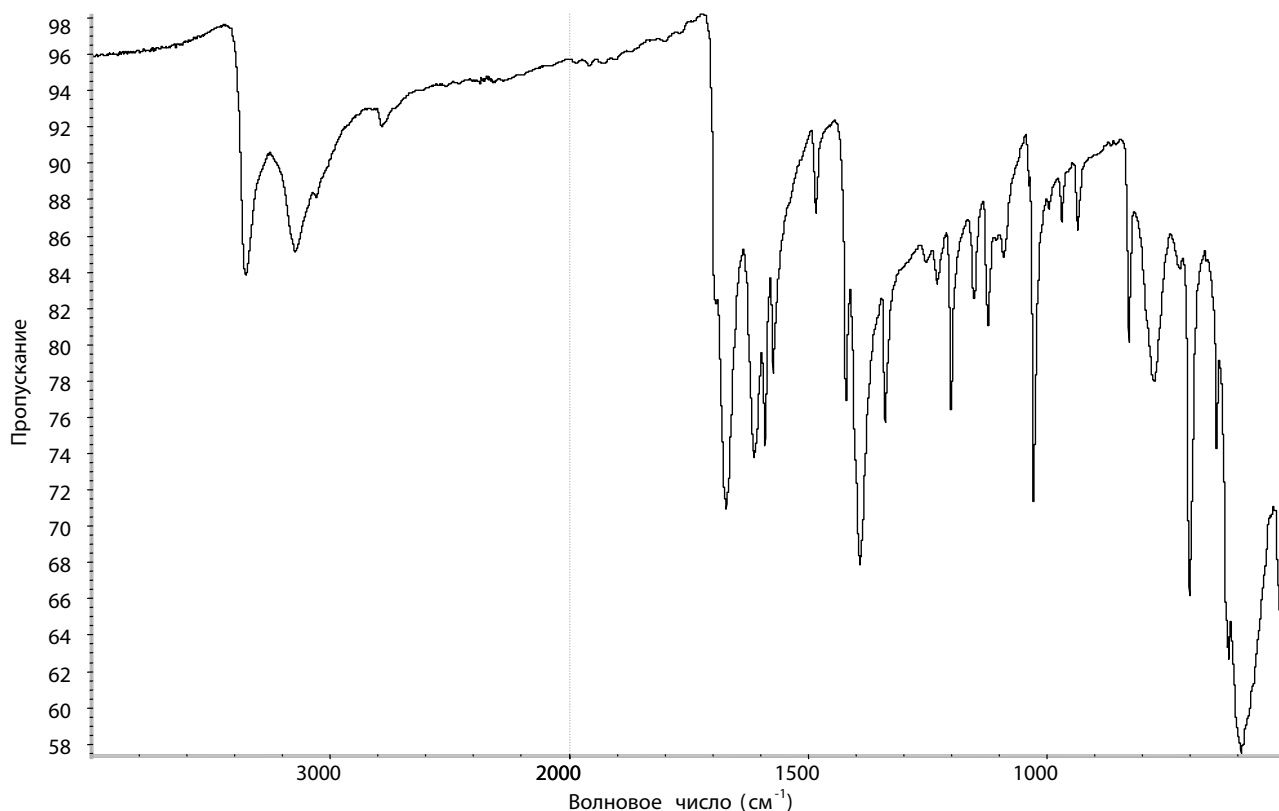


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО никотинамида.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Предельное содержание примесей:**

– **любая примесь** (не более 0,25%): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,003 % (30 ppm). 12 мл раствора S доводят водой Р до объема 18 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Рb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,00 г испытуемого образца сушат в вакууме в течение 18 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Никотинамид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют 20 мл кислоты уксусной безводной Р, при необходимости подогревают, прибавляют 5 мл ук-

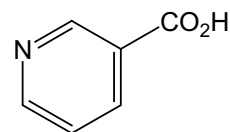
сусного ангидрида Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до изменения окраски на зеленовато-синюю, используя в качестве индикатора раствор кристаллического фиолетового Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 12,21 мг  $C_6H_5N_2O$ .

### НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА (# ВИТАМИН В3, # ВИТАМИН РР)

*Acidum nicotinicum*

**NICOTINIC ACID**



$C_6H_5NO_2$

М.м. 123,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Никотиновая кислота содержит не менее 99,5 % и не более 100,5 % пиридин-3-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворима в кипящей воде и в кипящем 96 % спирте, умеренно растворима в воде. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

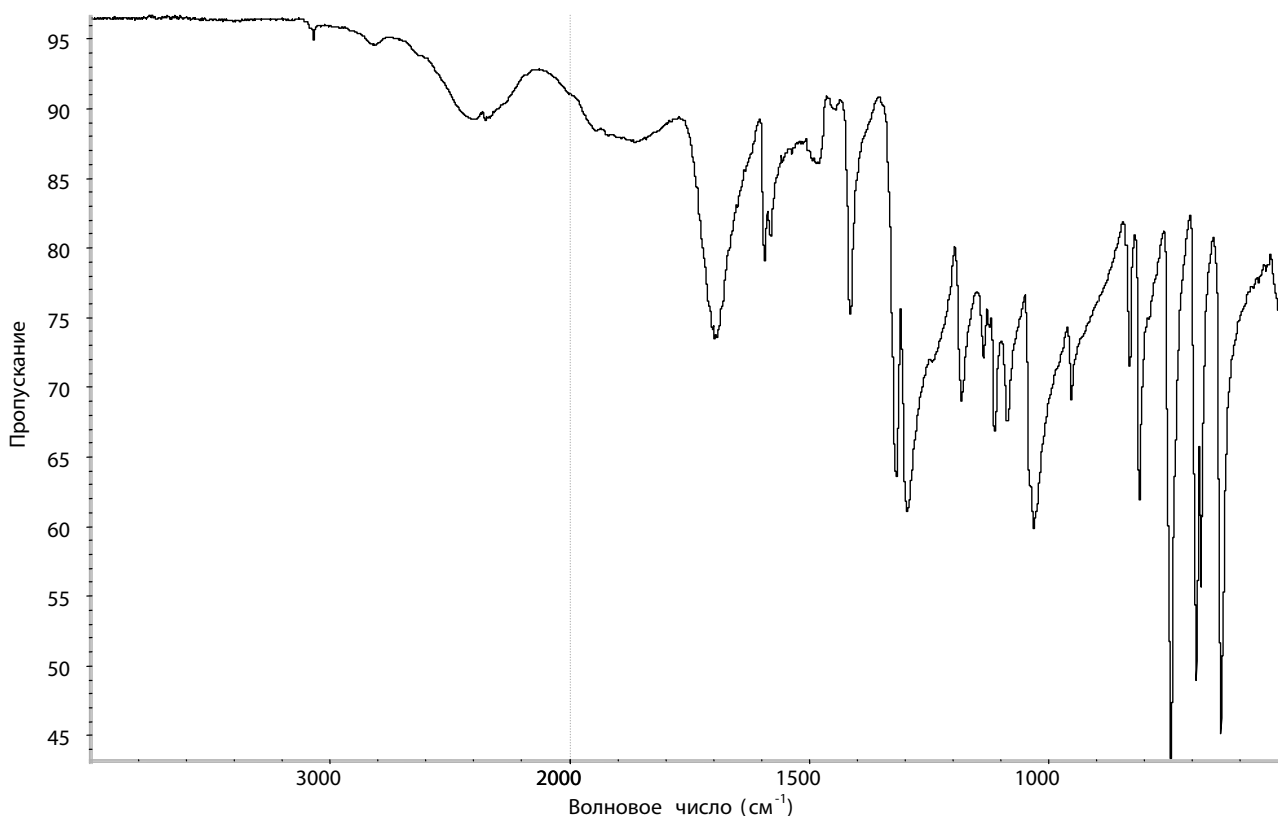


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО никотиновой кислоты.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 234°C до 240°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО никотиновой кислоты # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл раствора цианобромида Р, 3 мл раствора 25 г/л анилина Р и встряхивают. Появляется желтое окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде Р, при необходимости при нагревании, и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 0,5 мл испытуемого раствора доводят водой Р до объема 100 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

*Подвижная фаза:* вода Р — кислота муравьиная безводная Р — пропанол Р (5:10:85, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 от линии старта.

*Высушивание:* при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Предельное содержание примесей:*

— любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 0,25 г испытуемого образца растворяют при нагревании на водяной бане в воде Р и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 1 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Никотиновая кислота в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на все питательные среды проводят из разведения 1:50.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора фенолфталеина Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,31 мг C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>.

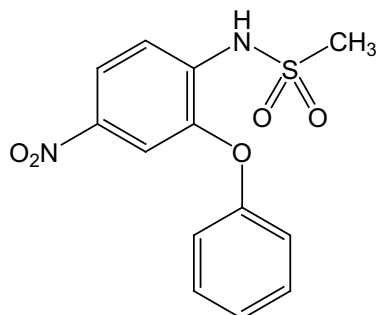
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## НИМЕСУЛИД

*Nimesulidum*

**NIMESULIDE**



C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

М.м. 308,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нимесулид содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % N-(4-нитро-2-феноксифенил)метансульфонамида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Кристаллический порошок желтоватого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, малорастворим в этаноле.

Температура плавления: около 149°C.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО нимесулида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО нимесулида растворяют по отдельности в ацетоне Р и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.



## ИСПЫТАНИЯ

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,50 при 450 нм. 1,0 г испытуемого образца растворяют в ацетоне *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 8 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 5 мг 2-феноксанилина *P* (примесь *C*) растворяют в 10 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора смешивают с содержимым контейнера с ФСО нимесулида примеси *D*, предварительно растворенного в 1,0 мл ацетонитрила *P*.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P*;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* — раствор 1,15 г/л аммония дигидрофосфата *P*, доведенный раствором аммиака *P* до pH 7,0, (35:65, об/об);
- скорость подвижной фазы: 1,3 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 7-кратное время удерживания нимесулида.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 2,0 между двумя основными пиками.

**Предельное содержание примесей:**

- любая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,01%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *D*). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Нимесулид в условиях испытания

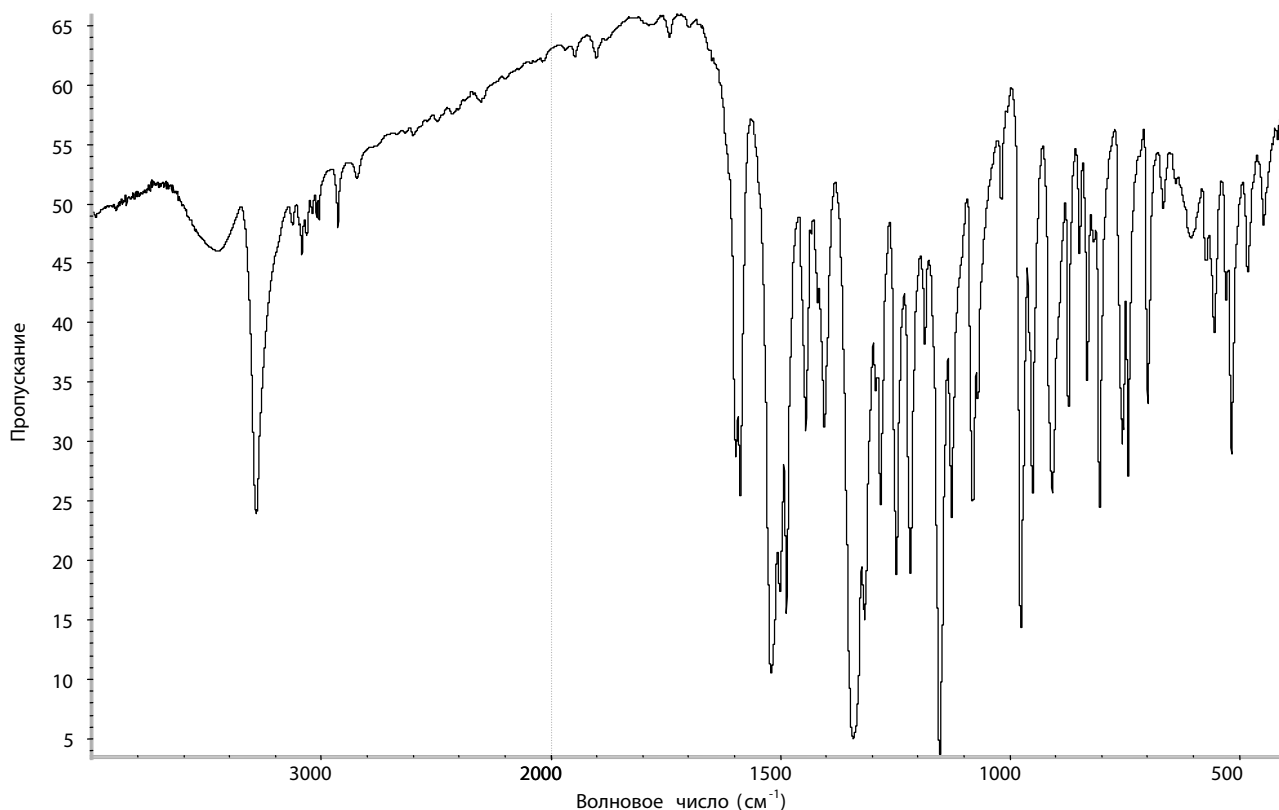


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО нимесулида в дисках с калия бромидом *P*.

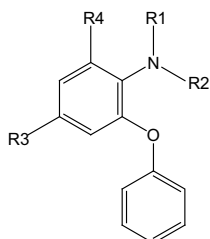
обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:50, на питательные среды № 2 и № 11 — из разведения 1:10, на питательную среду № 8 — из разведения 1:20.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,240 г испытуемого образца растворяют в 30 мл предварительно нейтрализованного *ацетона Р*, прибавляют 20 мл *воды Р* и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 30,83 мг  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ .

#### ПРИМЕСИ



A. R<sub>1</sub> = SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = NO<sub>2</sub>: *N*-(2,4-Динитро-6-феноксифенил)метансульфонамид.

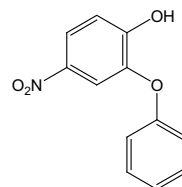
B. R<sub>1</sub> = SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H: *N*-(2-Феноксифенил)метансульфонамид.

C. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H: 2-Феноксианилин.

D. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = NO<sub>2</sub>: 4-Нитро-3-феноксианилин.

E. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H: *N,N*-Бис(метилсульфонил)-2-феноксианилин.

F. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = NO<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> = H: *N,N*-Бис(метилсульфонил)-4-нитро-2-феноксианилин.

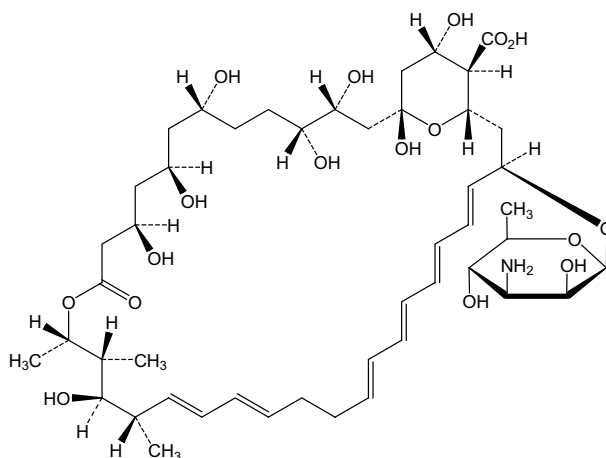


G. 4-Нитро-2-феноксифенол.

#### НИСТАТИН

*Nystatinum*

**NYSTATIN**



$C_{47}H_{75}NO_{17}$

М.м. 926

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Противогрибковая субстанция, полученная путем ферментации с использованием опре-

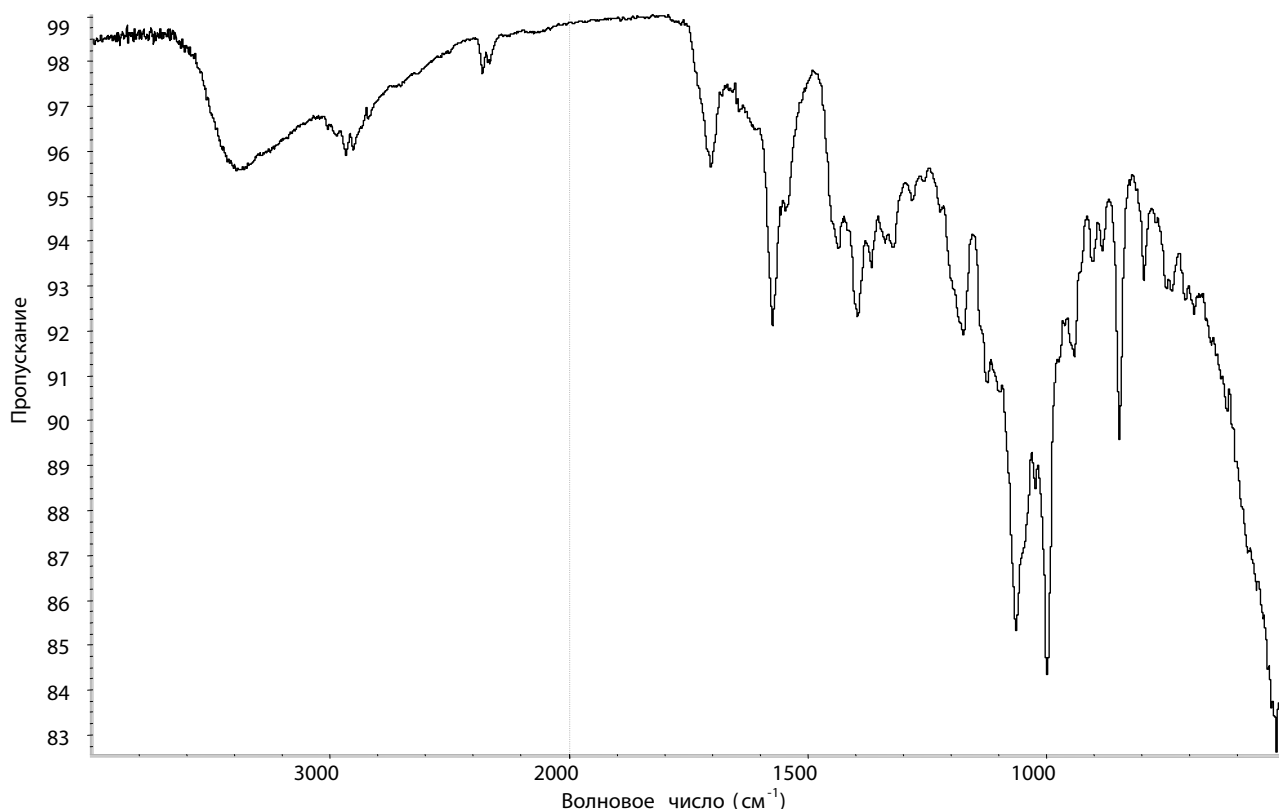


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО нистатина.

деленных штаммов *Streptomyces noursei* в качестве продуцирующих микроорганизмов. Содержит преимущественно тетраены, главной составляющей которых является (1S,3R,4R,7R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,25E,27E,29E-31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-амино-3,6-дидеоокси-β-D-маннопиранозил)-окси]-1,3,4,7,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксабицикло[33.3.1]-нонатриаконта-19,21,25,27,29,31-гексаен-36-карбоновая кислота (нистатин А1).

Нистатин содержит не менее 4400 ЕД/мг в пересчете на сухое вещество; если предназначен для орального применения — не менее 5000 ЕД/мг в пересчете на сухое вещество.

### ПРОИЗВОДСТВО

Если нистатин не предназначен для наружного применения, метод производства должен быть отвалидирован, чтобы при испытании субстанция отвечала следующему требованию.

**Аномальная токсичность** (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-доза не менее 600 ЕД в 0,5 мл раствора 5 г/л *гуммиарабика Р* на мышь, внутрибрюшинно.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый или слегка коричневатый порошок. Гигроскопичен.

Практически нерастворим в воде, легко-растворим в диметилформамиде и в диметилсульфоксиде, малорастворим в метаноле, практически нерастворим в 96 % спирте.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: В, Е.*

*Вторая идентификация: А, С, D.*

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). Спектр поглощения раствора, приготовленного как указано в испытании «Оптическая плотность», в области длин волн от 220 нм до 350 нм имеет максимумы при 230 нм, 291 нм, 305 нм и 319 нм и плечо при 280 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при 219 нм к оптической плотности в максимуме при 305 нм: от 0,61 до 0,73. Отношение оптической плотности в максимуме при 319 нм к оптической плотности в максимуме при 305 нм: от 0,83 до 0,96. Отношение оптической плотности в максимуме при 230 нм к оптической плотности в плече при 280 нм: от 0,83 до 1,25.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение: ФСО нистатина # или спектр, представленный на рисунке 1.*

**С.** К 2 мг испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *кислоты хлористоводородной Р*. Появляется коричневое окрашивание.

**Д.** К 2 мг испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *кислоты серной Р*. Появляется коричневое окрашивание, которое постепенно переходит в фиолетовое.

**Е.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Состав».

*Результаты:* время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

### ИСПЫТАНИЯ

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,60 в при 305 нм. 0,10 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и 50 мл *метанола Р* и доводят *метанолом Р* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *метанолом Р* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность в максимуме при 305 нм в течение 30 мин после приготовления

**Состав.** Жидкостная хроматография (2.2.29): определение проводят методом внутренней нормализации. *Испытание проводят с защитой от света.*

*Испытуемый раствор.* 20 мг испытуемого образца растворяют в *диметилсульфоксиде Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 20 мг ФСО нистатина растворяют в *диметилсульфоксиде Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 20 мг испытуемого образца растворяют в 25 мл *метанола Р* и доводят *водой Р* до объема 50 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч.

*Раствор сравнения (с).* 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят *диметилсульфоксидом Р* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *диметилсульфоксидом Р* до объема 10,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

— колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

— температура: 30°C;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: *ацетонитрил Р* — раствор 3,85 г/л *аммония ацетата Р* (29:71, об/об);

— подвижная фаза В: раствор 3,85 г/л *аммония ацетата Р* — *ацетонитрил Р* (40:60, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—25	100	0
25—35	100 → 0	0 → 100
35—45	0	100
45—50	0 → 100	100 → 0
50—55	100	0

— скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 305 нм;

— объем вводимой пробы: 20 мкл.

Время удерживания пиков: нистатин А1 — около 14 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

— разрешение: не менее 3,5 между двумя основными пиками (время удерживания около 13 мин и 19 мин).

Состав:

— нистатин А1: не менее 85,0 %;

— любое другое соединение: не более 4,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики со временем удерживания менее 2 мин и пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,01 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 5,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60 °С над фосфора (V) оксидом Р при давлении, не превышающем 0,1 кПа, в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 3,5 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Нистатин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 3 проводят из разведения 1:10, на питательную среду № 2 — методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественное определение антибиотиков микробиологическим методом (2.7.2). Испытание проводят с защитой от света. Испытуемый образец и ФСО нистатина растворяют по отдельности в диметилформамиде Р и разводят смесью из диметилформамида Р и буферного раствора pH 6,0 (5:95, об/об).

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

#### МАРКИРОВКА

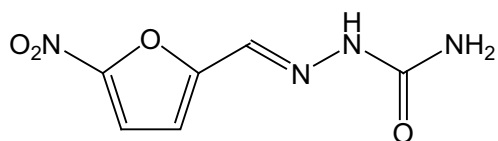
При необходимости указывают:

— только для наружного применения.

### НИТРОФУРАЛ (# ФУРАЦИЛИН)

*Nitrofuralum*

#### NITROFURAL



$C_6H_6N_4O_4$

М.м. 198,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нитрофурал содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % 2-[(5-нитрофуран-2-ил)метилена]дизанкарбоксиамида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый или коричневатожелтый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). Испытание проводят с защитой от яркого света.

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный для количественного определения.

Диапазон длин волн: от 220 нм до 400 нм.

Максимумы поглощения: при 260 нм и при 375 нм.

Отношение оптических плотностей:  $A_{375}/A_{260}$  — от 1,15 до 1,30.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО нитрофурала # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО нитрофурала растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля G P.

**Подвижная фаза:** метанол P — нитрометан P (10:90, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором фенилгидразина гидрохлорида P.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** 1 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл диметилформамида P и прибавляют 0,1 мл раствора калия гидроксида спиртового P. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

### ИСПЫТАНИЯ

**pH** (2.2.3). От 5,0 до 7,0. К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, P, встряхивают (# в течение не менее 15 мин) и фильтруют.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг (5-нитро-2-фурил)метиленацетата P растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл

этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 10 мг ФСО нитрофура и 10 мг ФСО нитрофурантоина растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: ацетонитрил P — вода P (40:60, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 310 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 10-кратное время удерживания нитрофура.

**Время удерживания:** нитрофура — около 3 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками нитрофурантоина и нитрофура.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

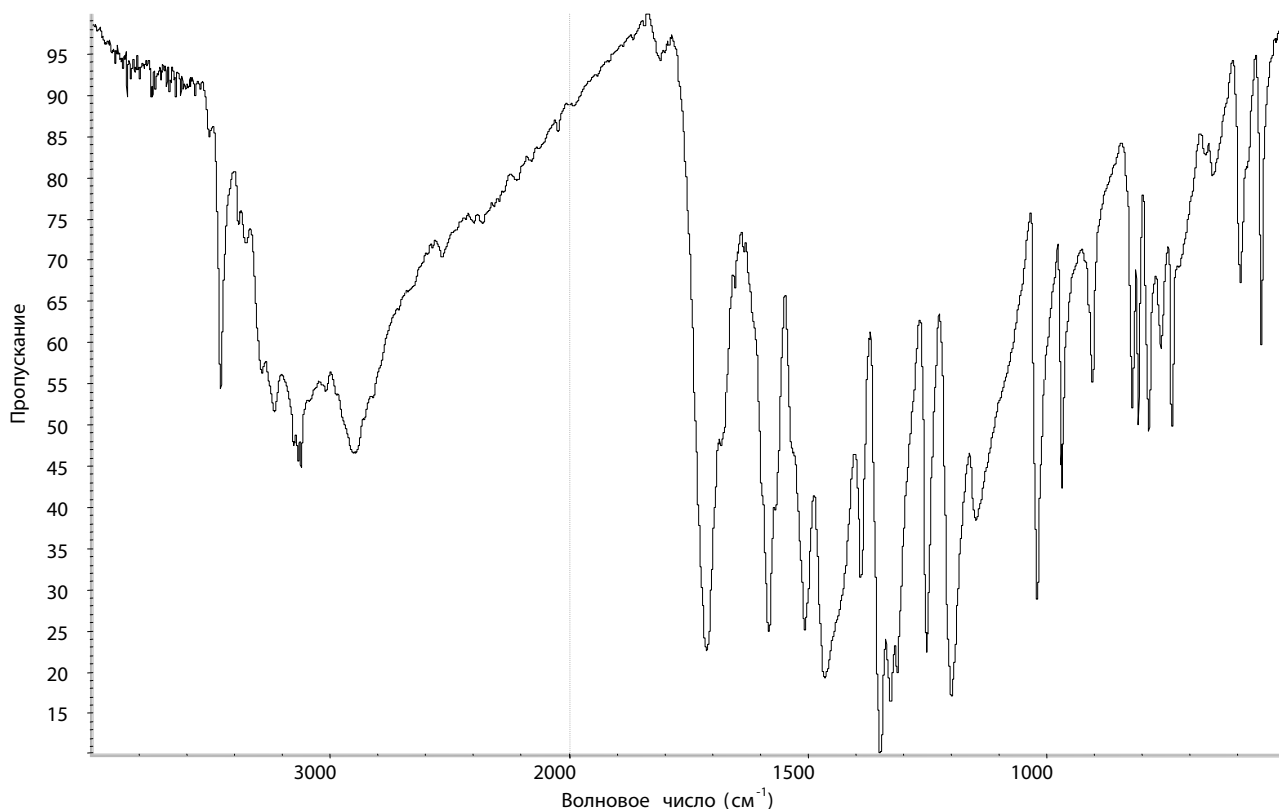


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания нитрофура в дисках с калия бромидом P.

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Нитрофура-л обладает выраженным антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 3, № 8 проводят из разведения 1:50 с целью обнаружения устойчивых к нитрофура-лу штаммов. Посев на питательную среду № 2 проводят из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Испытание проводят с защитой от яркого света.* 60,0 мг испытуемого образца растворяют в 20 мл диметилформамида Р и доводят водой Р до объема 500,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл. Аналогично готовят раствор сравнения с использованием 60,0 мг ФСО нитрофура-ла. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов в максимуме при длине волны 375 нм.

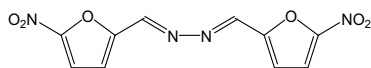
Содержание  $C_6H_6N_4O_4$  рассчитывают исходя из значений оптических плотностей и концентраций растворов.

#### ХРАНЕНИЕ

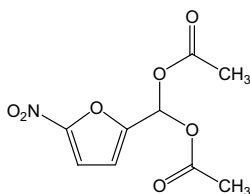
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В.*



А. Бис[(5-нитрофуран-2-ил)метилена]дiazан.

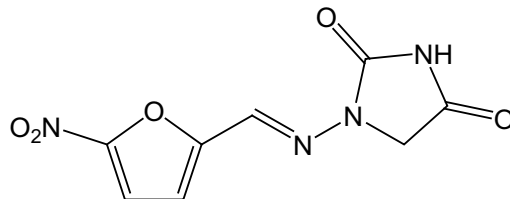


В. (5-Нитрофуран-2-ил)метиленадиацетат.

## НИТРОФУРАНТОИН (# ФУРАДОНИН)

*Nitrofurantoinum*

### NITROFURANTOIN



$C_8H_6N_4O_5$

М.м. 238,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нитрофурантоин содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % 1-[[[(5-нитрофуран-2-ил)метилена]амино]имидозолидин-2,4-диона в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый кристаллический порошок либо желтые кристаллы, без запаха или почти без запаха.

Очень мало растворим в воде и в 96 % спирте, растворим в диметилформамиде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). *Испытание проводят с защитой от яркого света.* Спектр поглощения раствора, приготовленного для количественного определения, в диапазоне от 220 нм до 400 нм имеет максимумы поглощения при 266 нм и 367 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при 367 нм к оптической плотности в максимуме при 266 нм составляет от 1,36 до 1,42.

**В.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл диметилформамида Р. К 1 мл раствора прибавляют 0,1 мл 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида. Появляется коричневое окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 0,25 г испытуемого образца растворяют в минимальном количестве диметилформамида Р и доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетоном Р до объема 100 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $HF_{254}$  Р.

*Подвижная фаза:* метанол Р — нитрометан Р (10:90, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе, затем при температуре от 100°C до 105°C в течение 5 мин.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм, опрыскивают раствором фенилгидразина гидрохлорида *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

**Предельное содержание примесей:**

– *любая примесь* (не более 1,0%): при просматривании в ультрафиолетовом свете и после опрыскивания на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,00 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Нитрофурантоин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Испытание проводят с защитой от яркого света.** 0,120 г испытуемого образца растворяют в 50 мл диметилформамида *P* и доводят водой *P* до объема 1000,0 мл. 5,0 мл полученного раст-

вора доводят раствором, содержащим 18 г/л натрия ацетата *P* и 0,14% (об/об) кислоты уксусной ледяной *P*, до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 367 нм, используя раствор натрия ацетата, описанный выше, в качестве компенсационного раствора.

Содержание  $C_8H_6N_4O_5$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 765.

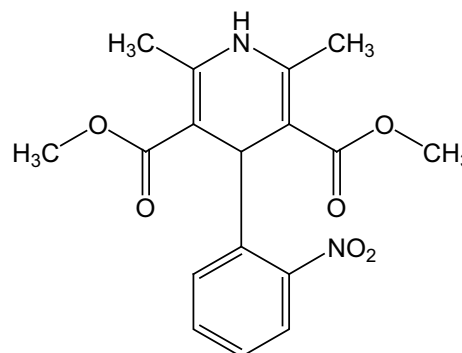
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

### НИФЕДИПИН

*Nifedipinum*

**NIFEDIPINE**



$C_{17}H_{18}N_2O_6$

М.м. 346,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нифедипин содержит не менее 98,0% и не более 102,0% диметил-2,6-диметил-4-(2-

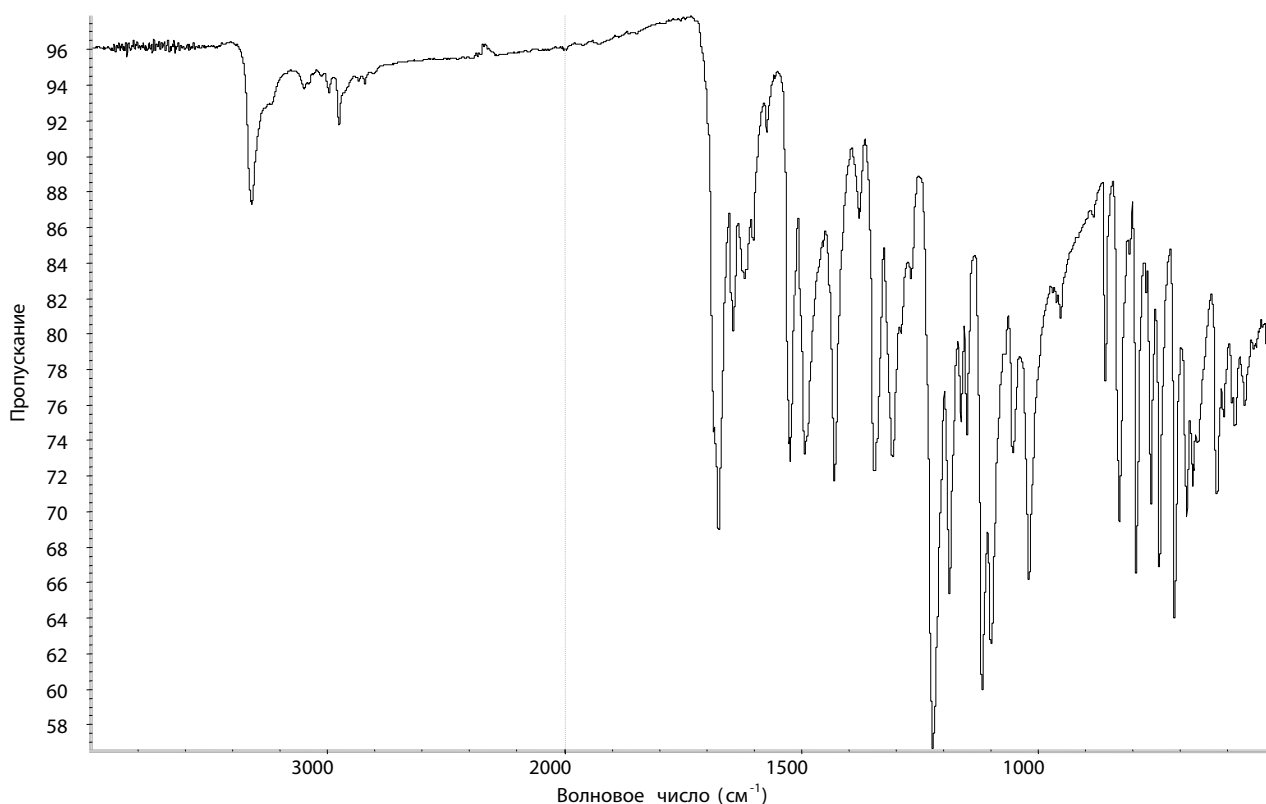


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО нифедипина.

нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в этаноле.

При воздействии дневного и искусственного света определенных длин волн легко превращается в нитрозофенилпиридиновое производное. Воздействие ультрафиолетового излучения приводит к образованию нитрофенилпиридинового производного.

Растворы защищают от света и готовят непосредственно перед использованием в темном месте или при длинноволновом свете (более 420 нм).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 171°C до 175°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО нифедипина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО нифедипина растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> Р.

*Подвижная фаза:* этилацетат Р — циклогексан Р (40:60, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 3/4 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, интенсивности поглощения при 254 нм и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** 25 мг испытуемого образца помещают в пробирку и растворяют при слабом нагревании в 10 мл смеси кислота хлористоводородная Р — вода Р — 96 % спирт Р (1,5:3,5:5, об/об/об). Прибавляют 0,5 г цинка Р в гранулах, выдерживают в течение 5 мин при периодическом перемешивании и фильтруют во вторую пробирку. К фильтрату прибавляют 5 мл раствора 10 г/л натрия нитрита Р и выдерживают в течение 2 мин. Прибавляют 2 мл раствора 50 г/л аммония суль-

фамата Р, интенсивно и осторожно встряхивают и прибавляют 2 мл раствора 5 г/л нафтилэтилэндиамина дигидрохлорида Р. Появляется интенсивное красное окрашивание, не исчезающее в течение 5 мин.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Примесь D и другие примеси основного характера.** Не более 0,14 %. 4 г испытуемого образца помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл и растворяют в 160 мл кислоты уксусной ледяной Р, используя ультразвуковую баню. Титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора нафтолбензеина Р, до перехода окрашивания раствора от коричневатого-желтого до зеленого. На титрование должно быть израсходовано не более 0,48 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,200 г испытуемого образца растворяют в 20 мл метанола Р и доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 10 мг ФСО нифедипина примеси А растворяют в метаноле Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 10 мг ФСО нифедипина примеси В растворяют в метаноле Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* К 1,0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (b), 0,1 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза: ацетонитрил Р — метанол Р — вода Р (9:36:55, об/об/об);

— скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 235 нм;

— объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (с);

— время хроматографирования: 2-кратное время удерживания нифедипина.

*Порядок выхода пиков:* примесь А, примесь В, нифедипин.

*Время удерживания:* нифедипин — около 15,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (с):

— разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси А и примеси В; не менее 1,5 между пиками примеси В и нифедипина.

*Предельное содержание примесей:*



– *примесь А* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *примесь В* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *любая другая примесь* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать площадь пика нифедипина на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *сумма примесей*: не более 0,3%.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,01%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32).

Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Нифедипин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,1300 г испытуемого образца растворяют в смеси из 25 мл 2-метил-2-пропанола Р и 25 мл раствора кислоты хлорной Р и титруют 0,1 М раствором церия сульфата, используя в качестве индикатора 0,1 мл ферроина Р, до исчезновения розового окрашивания (титруют медленно при приближении к конечной точке титрования).

Параллельно проводят контрольный опыт.

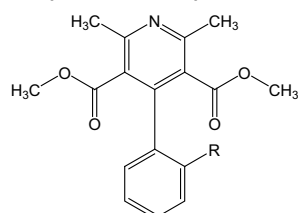
1 мл 0,1 М раствора церия сульфата соответствует 17,32 мг  $C_{17}H_{18}N_2O_6$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

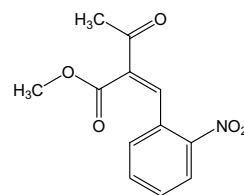
#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В, С, D.*

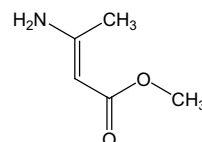


А. R = NO<sub>2</sub>: Диметил-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат (аналог нитрофенилпиридина).

В. R = NO: Диметил-2,6-диметил-4-(2-нитрозофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат (аналог нитрозофенилпиридина).



С. Метил-2-(2-нитробензилиден)-3-оксобутаноат.

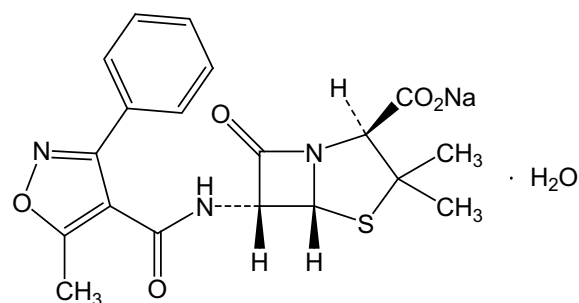


D. Метил-3-аминобут-2-еноат.

## ОКСАЦИЛЛИН НАТРИЯ МОНОГИДРАТ

*Oxacillinum natricum monohydricum*

**OXACILLIN SODIUM MONOHYDRATE**



$C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$

М.м. 441,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Оксациллин натрия моногидрат содержит не менее 95,0% и не более 102,0% натрия (2S,5R,6R)-3,3-диметил-6-[[[5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил]карбонил]амино]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Легкорастворим в воде, растворим в метаноле, практически нерастворим в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО оксациллина натрия моногидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,10 при 430 нм. Измеряют оптическую плотность раствора *S*.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 7,5. 0,30 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +196 до +212 в пересчете на безводное вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор (а).** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 50,0 мг ФСО оксациллина натрия моногидрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 5,0 мл испытуемого раствора (б) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 5 мг ФСО оксациллина натрия (примесь Е) и 5 мг ФСО оксациллина натрия моногидрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (д).** 25 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида. Через 3 мин доводят подвижной фазой до объема 100 мл (получение примесей В и D *in situ*). Вводят немедленно.

**Раствор сравнения (е).** 5 мг ФСО оксациллина для идентификации пиков (содержит примеси Е, F, G, I и J) растворяют в 5 мл подвижной фазы.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: ацетонитрил *P* — раствор 2,7 г/л калия дигидрофосфата *P*, доведенный раствором натрия гидроксида разведенным *P* до pH 5,0, (25:75, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 225 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а), растворов сравнения (б), (с), (д) и (е);

– время хроматографирования: 7-кратное время удерживания оксациллина.

**Идентификация примесей:** на хроматограмме раствора сравнения (д) два основных пика, элюирующиеся перед главным пиком, со-

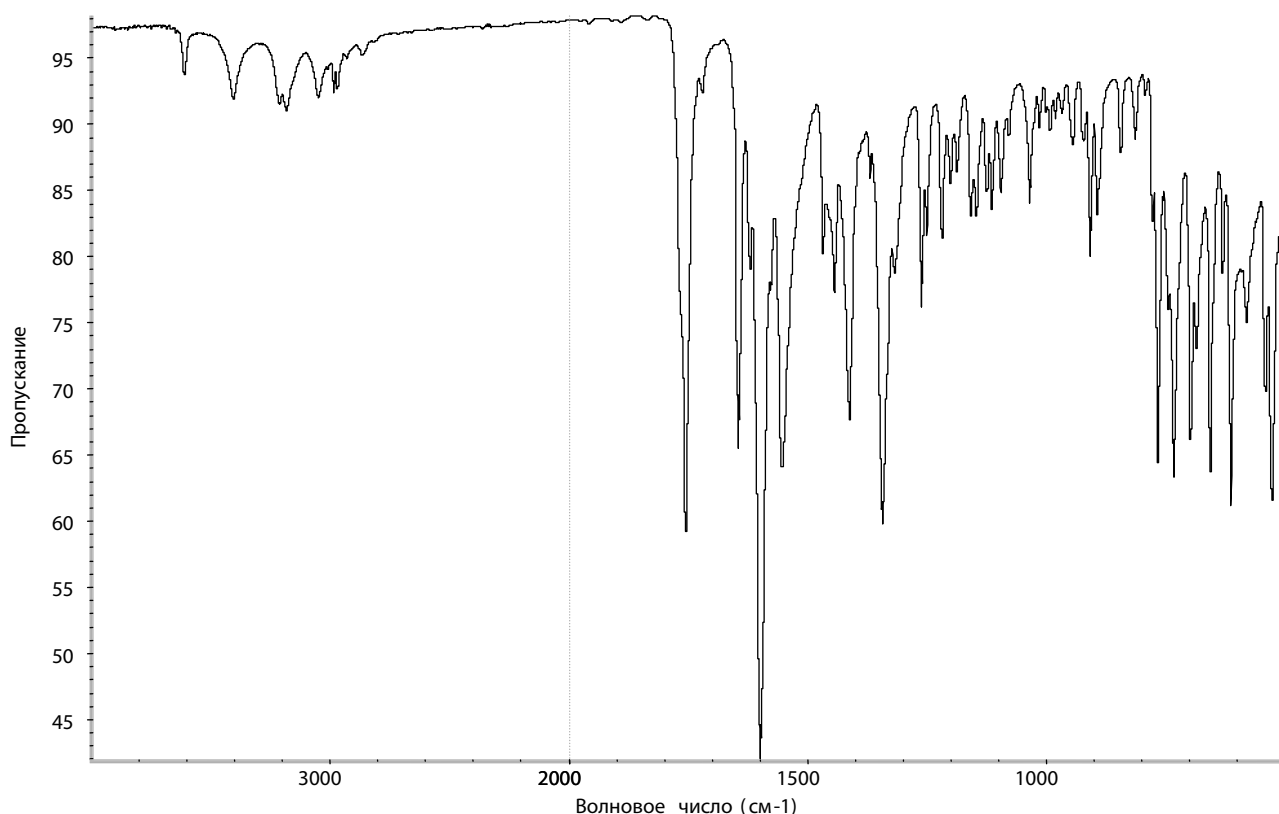


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО оксациллина натрия моногидрата.

ответствуют примесям В и D. Идентифицируют пики примесей Е, F, G, I и J, используя хроматограмму раствора сравнения (е) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО оксациллина для идентификации пиков.

**Относительное удерживание** (по отношению к оксациллину; время удерживания — около 5 мин): примесь А — около 0,3; примесь В (изомер 1) — около 0,4; примесь В (изомер 2) — около 0,5; примесь С — около 0,65; примесь D (2 изомера) — около 0,9; примесь Е — около 1,5; примесь F — около 1,9; примесь G — около 2,1; примесь H — около 3,5; примесь I — около 3,8; примесь J — около 5,8.

**Пригодность хроматографической системы:**

– **разрешение:** не менее 2,5 между пиками оксациллина и примеси Е на хроматограмме раствора сравнения (с);

– хроматограмма раствора сравнения (е) должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО оксациллина для идентификации пиков.

**Предельное содержание примесей:**

– **примесь В** (не более 1,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей пиков двух изомеров не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **примесь Е** (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **примеси D** (сумма двух изомеров), F, G, I, J (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям D (сумма двух изомеров), F, G, I и J, не должны превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **любая другая примесь** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, D, Е, F, G, I и J, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **сумма примесей** (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Этилацетат и бутилацетат.** Парофазная газовая хроматография (2.2.28).

**Испытуемый раствор.** 0,200 г испытуемого образца растворяют в 6 мл воды Р.

**Раствор сравнения.** 83 мг этилацетата Р и 83 мг бутилацетата Р растворяют в воде

Р и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем. Используют 6,0 мл полученного раствора.

Флаконы плотно закрывают резиновыми пробками, покрытыми политетрафторэтиленом, и обжимают алюминиевыми колпачками. Встряхивают до получения однородного раствора.

**Условия хроматографирования:**

– колонка капиллярная кварцевая длиной 50 м и диаметром 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р (толщина слоя 5 мкм);

– газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

– скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

– параметры парофазного пробоотборника:

– равновесная температура: 80°C,

– время достижения равновесия: 60 мин,

– температура передающей линии: 140°C,

– время приложения избыточного давления: 30 с;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—6	70
	6—16	70 → 220
	16—18	220
Блок ввода проб		140
Детектор		250

– **детектор:** пламенно-ионизационный.

**Времена удерживания:** этилацетат — около 10 мин; бутилацетат — около 15,5 мин.

**Предельное содержание примесей:**

– **этилацетат:** не более 1,0%;

– **бутилацетат:** не более 1,0%.

**N,N-Диметиланилин.** (2.4.26, метод В). Не более 0,002 % (20 ppm).

**2-Этилгексановая кислота** (2.4.28). Не более 0,8 %.

**Вода** (2.5.12). От 3,5% до 5,0%. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,20 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Аномальная токсичность** (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-доза — 10 мг испытуемого образца в 0,5 мл воды для инъекций Р на мышь, внутривенно. Срок наблюдения — 24 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.1, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Оксациллин натрия мо-

ногидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

*Объем вводимой пробы:* по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$  в процентах рассчитывают с учетом содержания оксациллина натрия в *ФСО оксациллина натрия моногидрата*.

#### МАРКИРОВКА

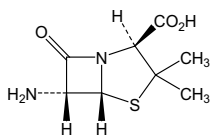
При необходимости указывают:

– субстанция не содержит бактериальных эндотоксинов.

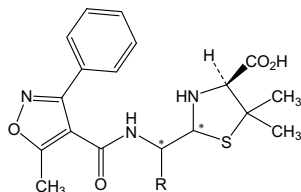
#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* B, D, E, F, G, I, J.

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10 *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): A, C, H.

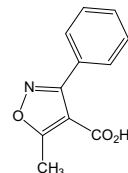


A. (2S,5R,6R)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



B. R =  $CO_2H$ : (4S)-2-[Карбокси[[[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)карбонил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоиновая кислота оксациллина).

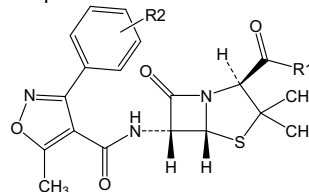
D. R = H: (2RS,4S)-5,5-Диметил-2-[[[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)карбонил]амино]метил]тиазолидин-4-карбоновая кислота (пениллоиновая кислота оксациллина).



C. 5-Метил-3-фенилизоксазол-4-карбоновая

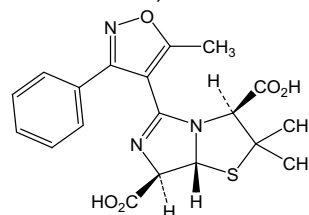
кислота.

E. Клоксациллин.

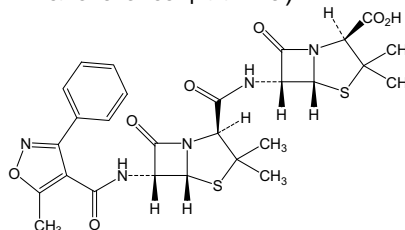


F. R1 = SH, R2 = H: (2R,5R,6R)-3,3-Диметил-6-[[[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)карбонил]амино]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-тиокарбоновая кислота (тиооксациллин).

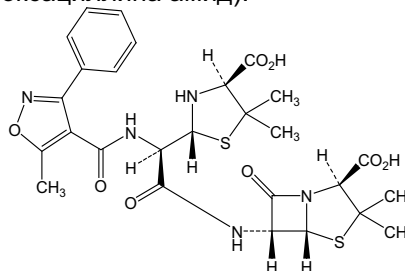
G. R1 = OH, R2 = Cl: (2S,5R,6R)-6-[[[3-(хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-ил]карбонил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (изомер клоксациллина).



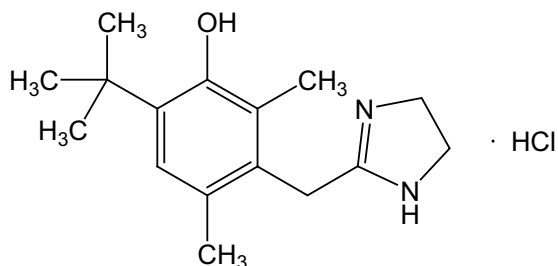
H. (3S,7R,7aR)-2,2-Диметил-5-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)-2,3,7,7a-тетрагидроимидазо[5,1-b]тиазол-3,7-дикарбоновая кислота (пениллоиновая кислота оксациллина).



I. (2S,5R,6R)-6-[[[(2S,5R,6R)-3,3-Диметил-6-[[[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)карбонил]амино]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбонил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-АПК оксациллина амид).



J. (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-[(2R,4S)-4-Карбокси-5,5-диметилтиазолидин-2-ил] [[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)карбонил]амино]ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (озоламид 6-АПК димера).

**ОКСИМЕТАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД***Oxymetazolini hydrochloridum***OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE** $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ 

М.м. 296,8

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Оксиметазолина гидрохлорид содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 3-[(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил]-6-(1,1-диметилэтил)-2,4-диметилфенола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде и в 96 % спирте.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО оксиметазолина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**B.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов этилацетата Р и метанола Р и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения. 20 мг ФСО оксиметазолина гидрохлорида растворяют в смеси из равных объемов этилацетата Р и метанола Р и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

Подвижная фаза: диэтиламин Р — циклогексан Р — этанол Р (6:15:79, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: в потоке теплого воздуха в течение 5 мин и выдерживают до охлаждения.

Проявление: пластинку опрыскивают свежеприготовленным раствором 5,0 г/л калия феррицианида Р в растворе железа (III) хлорида Р2 и просматривают при дневном свете.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**C.** 2 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл воды Р, прибавляют 0,2 мл раствора 50 г/л натрия нитропруссиды Р, 0,2 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р, выдержи-

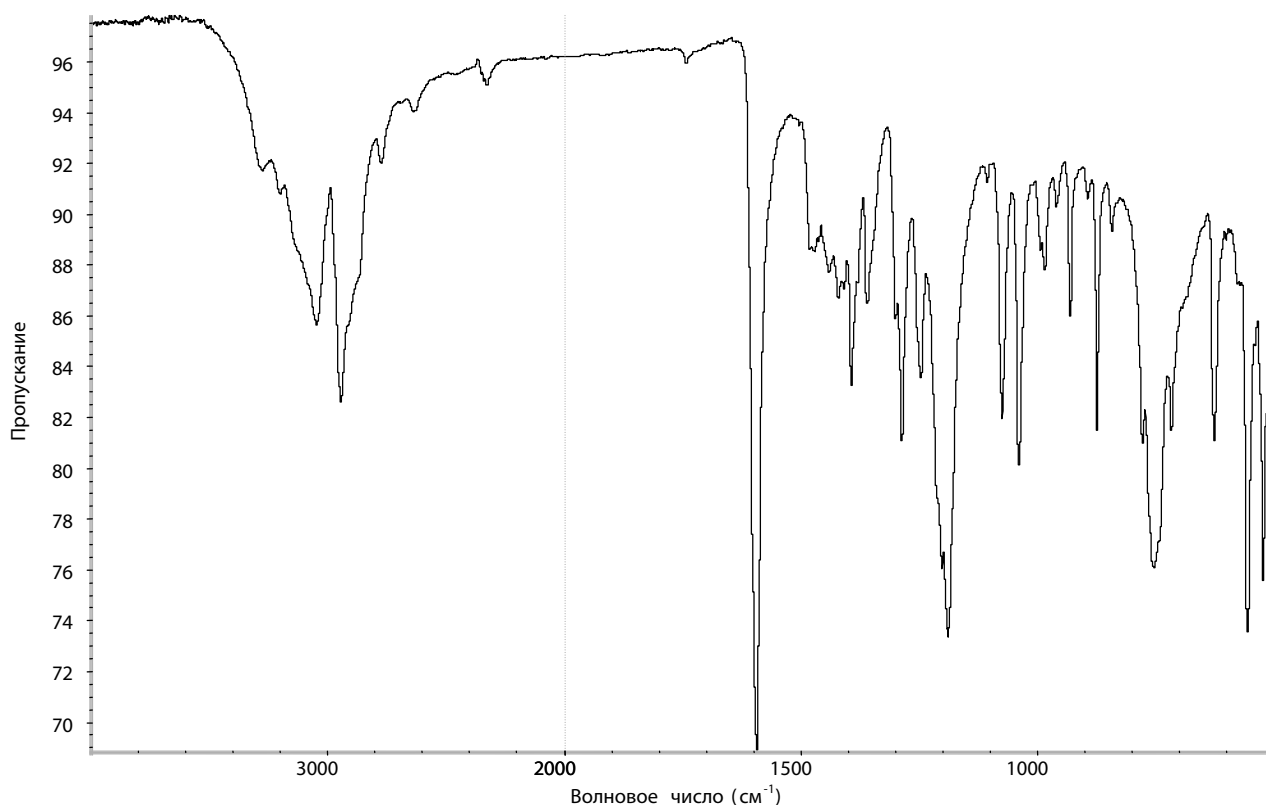


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО оксиметазолина гидрохлорида.

вают в течение 10 мин и прибавляют 2 мл раствора *натрия бикарбоната Р*. Появляется фиолетовое окрашивание.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**Кислотность или щелочность.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного *Р* и 0,2 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Должно появиться красное окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора *натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться на желтую.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.27). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мл испытуемого раствора доводят водой *Р* до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят водой *Р* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 5,0 мг ФСО оксиметазолина примеси *A* и 5 мг испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *Р* до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят водой *Р* до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, с введенными полярными группами, эндкепированным для хроматографии *Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза *A*: раствор 1,36 г/л калия дигидрофосфата *Р*, доведенный до pH 3,0 кислотой фосфорной *Р*;

– подвижная фаза *B*: ацетонитрил *P1*;

Время (мин)	Подвижная фаза <i>A</i> (% об/об)	Подвижная фаза <i>B</i> (% об/об)
0—5	70	30
5—20	70 → 15	30 → 85
20—35	15	85

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Относительное удерживание** (по отношению к оксиметазолину; время удерживания — около 5,0 мин): примесь *A* — около 0,9.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 4,0 между пиками примеси *A* и оксиметазолина.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь *A* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси *A*, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси *A*, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Оксиметазолина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. При посеве на питательные среды используют метод мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси из 20 мл кислоты уксусной безводной *Р* и 20 мл ангидрида уксусного *Р* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциметрически (2.2.20).

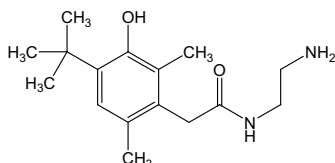
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 29,68 мг C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O·HCl.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** *A*.

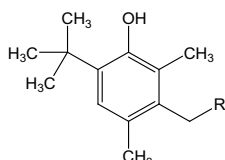
**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значи-

тельных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В, С, D, E.



А. N-(2-Аминоэтил)-2-[4-(1,1-диметилэтил)-3-гидрокси-2,6-диметилфенил]ацетамид.

В. Ксилометазолин.



С. R = CO-NH<sub>2</sub>: 2-[4-(1,1-Диметилэтил)-3-гидрокси-2,6-диметилфенил]ацетамид.

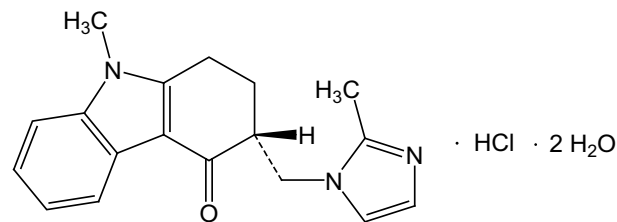
Д. R = CO<sub>2</sub>H: [4-(1,1-Диметилэтил)-3-гидрокси-2,6-диметилфенил]уксусная кислота.

Е. R = CN: [4-(1,1-Диметилэтил)-3-гидрокси-2,6-диметилфенил]ацетонитрил.

## ОНДАНСЕТРОНА ГИДРОХЛОРИД ДИГИДРАТ

*Ondansetroni hydrochloridum dihydricum*

### ONDANSETRON HYDROCHLORIDE DIHYDRATE



$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$

М.м. 365,9

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ондансетрона гидрохлорид дигидрат содержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % (3RS)-9-метил-3-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4H-карбазол-4-она гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Умеренно растворим в воде и в 96 % спирте, растворим в метаноле, малорастворим в метилхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

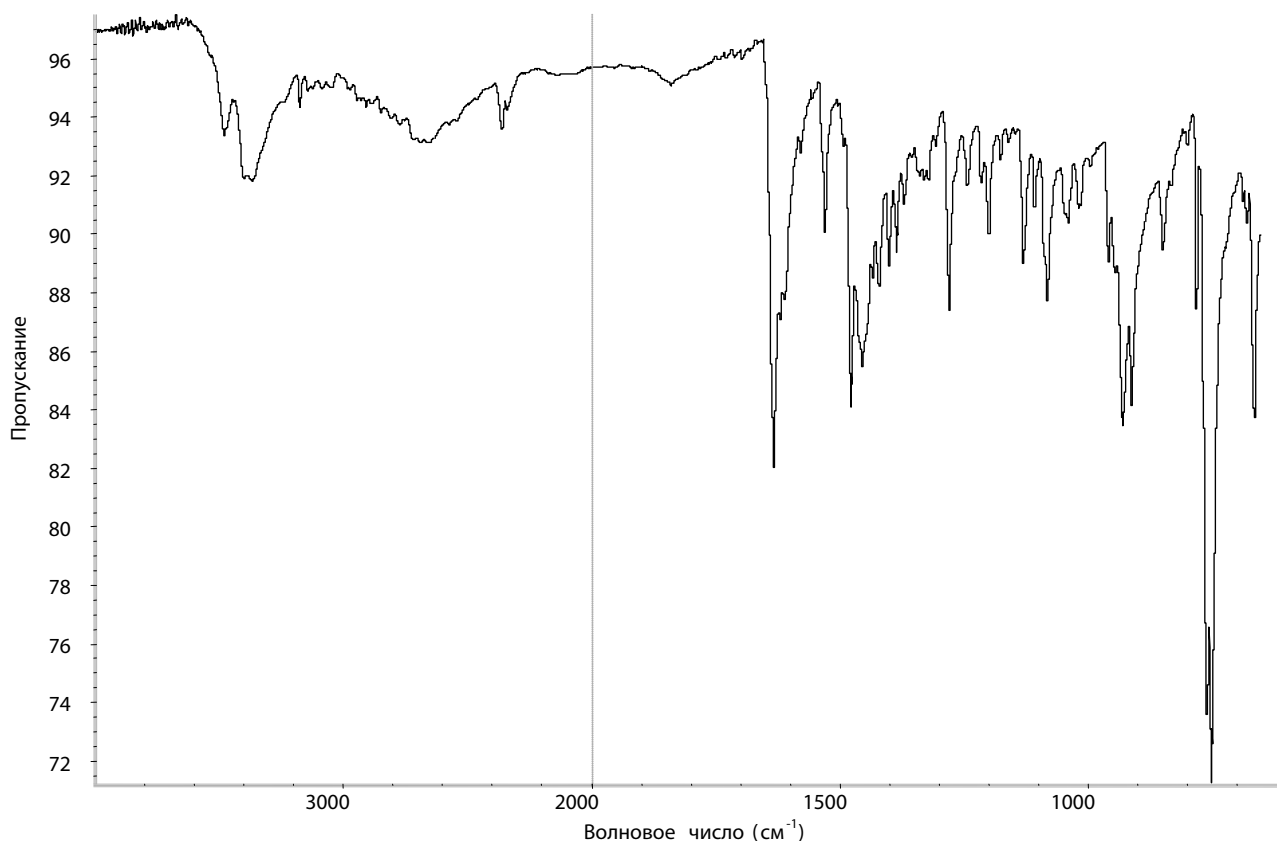


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ондансетрона гидрохлорида дигидрата.

*Сравнение:* ФСО ондансетрона гидрохлорида дицидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Примесь В.** Не более 0,4 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 0,125 г испытуемого образца растворяют в смеси *раствор аммиака концентрированный Р* — 96 % *спирт Р* — *метанол Р* (0,5:100:100, об/об/об) и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 12,5 мг ФСО ондансетрона для пригодности системы ТСХ растворяют в смеси *раствор аммиака концентрированный Р* — 96 % *спирт Р* — *метанол Р* (0,5:100:100, об/об/об) и доводят до объема 1,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 1 мл испытуемого раствора доводят смесью *раствор аммиака концентрированный Р* — 96 % *спирт Р* — *метанол Р* (0,5:100:100, об/об/об) до объема 100 мл. 4,0 мл полученного раствора доводят смесью *раствор аммиака концентрированный Р* — 96 % *спирт Р* — *метанол Р* (0,5:100:100, об/об/об) до объема 10,0 мл.

*Пластика:* ТСХ пластика со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

*Подвижная фаза:* *раствор аммиака концентрированный Р* — *метанол Р* — *этилацетат Р* — *метилхлорид Р* (2:40:50:90, об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 20 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 3/4 высоты пластики.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Порядок элюирования:* ондансетрон, примесь В, примесь А.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

– на хроматограмме обнаруживаются три полностью разделенных пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее примеси В, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор (а).* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (б).* 90,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 2,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до

объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 10,0 мг имидазола Р и 10,0 мг 2-метилимидазола Р растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 5,0 мг ФСО ондансетрона гидрохлорида для пригодности системы растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (д).* 5,0 мг ФСО ондансетрона примеси D растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до 100,0 мл.

*Раствор сравнения (е).* 90,0 мг ФСО ондансетрона гидрохлорида дицидрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до 100,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем нитрильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (удельная площадь 220 м<sup>2</sup>/г и размер пор 8 нм);

– подвижная фаза: 20 объемов ацетонитрила Р и 80 объемов раствора 2,8 г/л натрия дицидфосфата моногидрата Р, доведенного до рН 5,4 раствором 40 г/л натрия гидроксидов Р;

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 216 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (б), (с) и (д);

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания ондансетрона.

*Относительное удерживание* (по отношению к ондансетрону; время удерживания около 18 мин): примесь Е — около 0,1; примесь F — около 0,2; примесь С — около 0,4; примесь D — около 0,5; примесь Н — около 0,7; примесь А — около 0,8; примесь G — около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы:*

– разрешение: не менее 1,3 между пиками примеси Е (первый пик) и примеси F (второй пик) на хроматограмме раствора сравнения (б); не менее 2,5 между пиками примеси С (первый пик) и примеси D (второй пик) на хроматограмме раствора сравнения (с).

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 0,6):

– примесь С (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);



– примесь D (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– примесь E (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси E, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь F (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– любая другая примесь (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей C, D, E и F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,04 %).

**Вода** (2.5.12). Не менее 9,0% и не более 10,5%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ондансетрона гидрохлорид дигидрат в условиях испытания не обладает антими-  
кробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

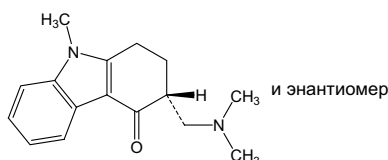
**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (e).

Содержание  $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$  рассчитывают в процентах.

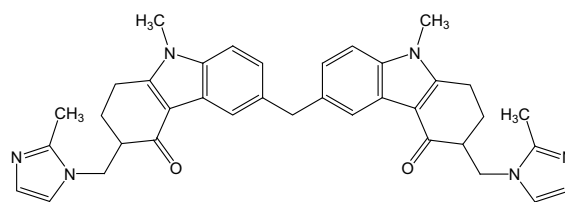
#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

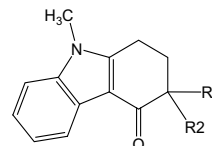
#### ПРИМЕСИ



A. (3RS)-3-[(Диметиламино)метил]-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4H-карбазол-4-он.

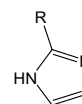


B. 6,6'-Метиленбис[[(3RS)-9-метил-3-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4H-карбазол-4-он].



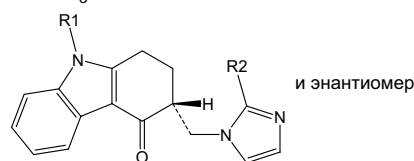
C. R1 = R2 = H: 9-Метил-1,2,3,9-тетрагидро-4H-карбазол-4-он.

D. R1 + R2 = CH<sub>2</sub>: 9-Метил-3-метилен-1,2,3,9-тетрагидро-4H-карбазол-4-он.



E. R = H: 1H-Имидазол.

F. R = CH<sub>3</sub>: 2-Метил-1H-имидазол.



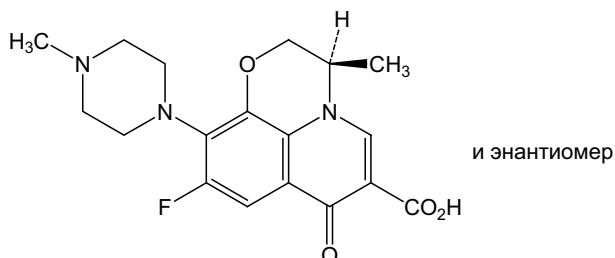
G. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H: (3RS)-3-[(1H-Имидазол-1-ил)метил]-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4H-карбазол-4-он (C-деметилондансетрон).

H. R1 = H, R2 = CH<sub>3</sub>: (3RS)-3-[(2-Метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4H-карбазол-4-он (N-деметилондансетрон).

## ОФЛОКСАЦИН

*Ofloxacinum*

**OFLOXACIN**



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$

М.м. 361,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Офлоксацин содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (RS)-9-фтор-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-de]-1,4-бензоксазин-6-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Кристаллический порошок от бледно-желтого до ярко-желтого цвета.

Малорастворим в воде, растворим в ледяной уксусной кислоте, малорастворим или растворим в метиленхлориде, малорастворим в метаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО офлоксацина # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От  $-0,10^\circ$  до  $+0,10^\circ$ . 0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси из 10 объемов метанола *P* и 40 объемов метиленхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,25 при 440 нм. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Примесь А.** Не более 0,2%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Смесь растворителей.* Метанол *P* — метиленхлорид *P* (10:40, об/об).

*Испытуемый раствор.* 0,250 г испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 10,0 мг ФСО офлоксацина примеси А растворяют в смеси растворите-

лей и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $GF_{254}$  *P* (2—10 мкм).

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — этилацетат *P* (10:10:20, об/об/об).

*Объем наносимой пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты:*

— *примесь А:* на хроматограмме испытуемого раствора пятно примеси А должно быть не интенсивнее соответствующего пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Смесь растворителей.* Ацетонитрил *P* — вода *P* (10:60, об/об).

*Испытуемый раствор.* 10,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг ФСО офлоксацина примеси Е растворяют в смеси растворите-

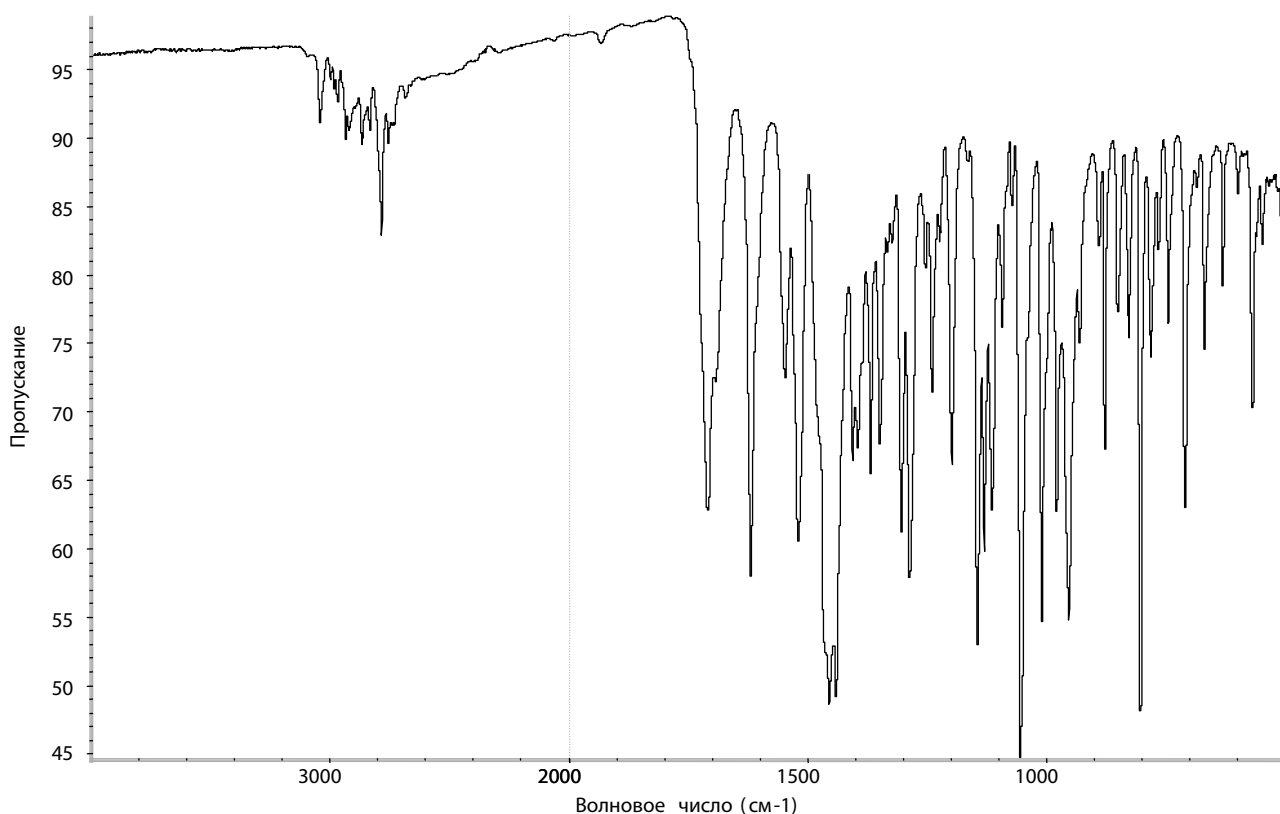


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО офлоксацина.

лей и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл испытуемого раствора и доводят смесь растворителей до объема 50 мл. 1 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 45°C;

– подвижная фаза: 4,0 г аммония ацетата Р и 7,0 г натрия перхлората Р растворяют в 1300 мл воды Р, доводят до pH 2,2 кислотой фосфорной Р и прибавляют 240 мл ацетонитрила Р;

– скорость подвижной фазы: подбирают таким образом, чтобы время удерживания офлоксацина составляло около 20 мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 294 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания офлоксацина.

Относительное удерживание (по отношению к офлоксацину; время удерживания — около 20 мин): примесь В — около 0,3; примесь С — около 0,5; примесь D — около 0,7; примесь Е — около 0,9; примесь F — около 1,6.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси Е и офлоксацина.

Предельное содержание примесей:

– примеси В, С, D, Е, F (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В, С, D, Е и F, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,02 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,2%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Офлоксацин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 2 проводят методом мембранной фильтрации, на питательные среды № 1 и № 3 — из максимально допустимого разведения для выявления устойчивых к офлоксацину штаммов.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 100 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

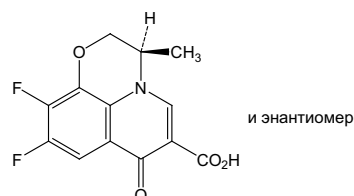
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 36,14 мг  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ .

## ХРАНЕНИЕ

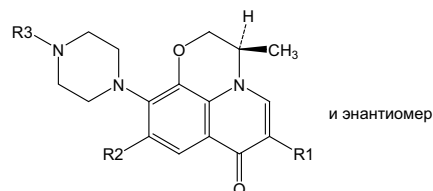
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е, F.



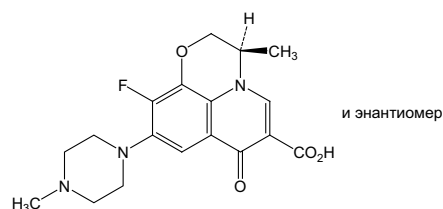
А. (RS)-9,10-Дифтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-*de*]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота (ФПК).



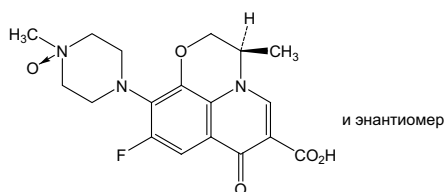
В. R1 = H, R2 = F, R3 = CH<sub>3</sub>: (RS)-9-Фтор-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-*de*]-1,4-бензоксазин-7-он.

С. R1 = CO<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = CH<sub>3</sub>: (RS)-3-Метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-*de*]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота.

Е. R1 = CO<sub>2</sub>H, R2 = F, R3 = H: (RS)-9-Фтор-3-метил-7-оксо-10-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-*de*]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота.



Д. (RS)-10-Фтор-3-метил-9-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-*de*]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота.

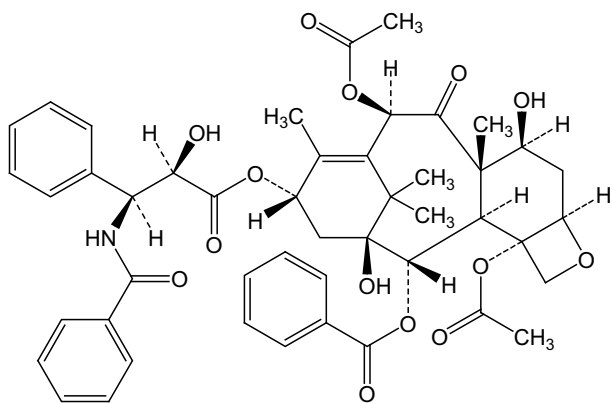


Ф. 4-[(*RS*)-6-Карбокси-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7*H*-пиrido[1,2,3-*de*]-1,4-бензоксазин-10-ил]-1-метилпиперазин-1-оксид.

## ПАКЛИТАКСЕЛ

*Paclitaxelum*

**PACLITAXEL**



$C_{47}H_{51}NO_{14}$

М.м. 854

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Паклитаксел содержит не менее 97,0% и не более 102,0% 5β,20-эпокси-1,7β-дигидрокси-9-оксотакс-11-ен-2α,4,10β,13α-тетраил-4,10-диацетат-2-бензоат-13-[(2*R*,3*S*)-3-(бензоиламино)-2-гидрокси-3-фенилпропаноата] в пересчете на безводное вещество.

Паклитаксел выделяют из природных источников или получают методом ферментации либо полусинтетическим способом.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, легко растворим в метиленхлориде.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО паклитаксела.

Если полученные спектры отличаются, то по 10 мг испытуемого образца и ФСО паклитаксела растворяют по отдельности в 0,4 мл метиленхлорида *P* и выпаривают досуха. Остатки используют для получения новых спектров.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл метанола *P*.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -49,0 до -55,0 в пересчете на безводное вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**А.** Паклитаксел, выделенный из природных источников или полученный методом ферментации.

*Испытуемый раствор (а).* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в ацетонитриле *P1* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (б).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетонитрилом *P1* до объема 20,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетонитрилом *P1* до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом *P1* до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5,0 мг ФСО паклитаксела растворяют в ацетонитриле *P1* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом *P1* до объема 20,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 2,0 мг ФСО паклитаксела примеси *C* растворяют в ацетонитриле *P1* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (д).* 1,0 мл раствора сравнения (с) доводят ацетонитрилом *P1* до объема 50,0 мл.

*Раствор сравнения (е).* К 1 мл раствора сравнения (б) прибавляют 1 мл раствора сравнения (с).

*Раствор сравнения (ф).* 5 мг ФСО природного паклитаксела для идентификации пиков (содержит примеси А, В, С, D, Е, F, H, O, P, Q, R) растворяют в ацетонитриле *P1* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем диизопропилцианопротилсилильным для хроматографии *P* (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 180 м<sup>2</sup>/г и диаметром пор 8 нм;

– температура: (20±1)°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: метанол *P* — вода *P* (200:800, об/об);

– подвижная фаза В: метанол *P* — ацетонитрил для хроматографии *P* (200:800, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—60	85 → 56	15 → 44
60—61	56 → 85	44 → 15
61—75	85	15

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;  
– спектрофотометрический детектор, длина волны 227 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (д), (е) и (ф).

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, В, С, D, Е, F, Н, О, Р, Q и R, используя хроматограмму раствора сравнения (ф) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО природного паклитаксела для идентификации пиков.

**Относительное удерживание** (по отношению к паклитакселу; время удерживания — около 50 мин): примеси А и В — около 0,90; примесь R — около 0,93; примесь Н — около 0,96; примеси Q и Р — около 1,02; примесь С — около 1,05; примесь D — около 1,07; примеси О и Е — около 1,15; примесь F — около 1,20.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (е):

– разрешение: не менее 3,5 между пиками паклитаксела и примеси С.

**Предельное содержание примесей:**

– сумма примесей Е и О (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих примесям Е и О, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь R (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси R, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей А и В (не более 0,4%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих примесям А и В, не должна превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь С (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 3-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (д);

– примесь D (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей Р и Q (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма

площадей пиков, соответствующих примесям Р и Q, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь F (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (д);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, Е, F, О, Р, Q и R, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 1,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 15-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**В.** Паклитаксел, полученный полусинтетическим способом.

**Испытуемый раствор.** 10,0 мг испытуемого образца растворяют в ацетонитриле Р1 и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом Р1 до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом Р1 до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 5,0 мг ФСО паклитаксела растворяют в ацетонитриле Р1 и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 5 мг ФСО полусинтетического паклитаксела для идентификации пиков (содержит примеси А, G, I и L) растворяют в ацетонитриле Р1 и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (д).** Содержимое контейнера ФСО полусинтетического паклитаксела для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси Е, Н и N) растворяют в 1 мл ацетонитрила Р1.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р (размер частиц 3 мкм) с удельной площадью поверхности 300 м<sup>2</sup>/г и диаметром пор 12 нм;

– температура: 35°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил для хроматографии Р — вода Р (400:600, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил для хроматографии Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—20	100	0
20—60	100 → 10	0 → 90
60—62	10 → 100	90 → 0
62—70	100	0

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 227 нм;

– объем вводимой пробы: по 15 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (с) и (д).

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, G, I и L, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО полусинтетического паклитаксела для идентификации пиков*; идентифицируют пики примесей Е, Н и N, используя хроматограмму раствора сравнения (д) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО полусинтетического паклитаксела для проверки пригодности хроматографической системы*.

**Относительное удерживание** (по отношению к паклитакселу; время удерживания — около 23 мин): примесь N — около 0,2; примесь G — около 0,5; примесь А — около 0,8; примеси M, J, H — около 0,9; примесь Е — около 1,3; примесь I — около 1,4; примесь L — около 1,5; примесь K — около 2,2.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (д):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси Н и паклитаксела.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси N — 1,29):

– примесь А (не более 0,7 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 7-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь L (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси L, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примеси Е, I (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям Е и I, не должны превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей H, J и M (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих примесям H, J и M, не должна превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примеси G, K, N (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям G, K, N, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, Е, G, H, I, J, K, L, M и N, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 1,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 12-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод В). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл испытуемого раствора и 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), полученного разведением эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) Р метанолом Р. К 12 мл каждого раствора прибавляют 2 мл буферного раствора рН 3,5 Р, перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива Р. Субстанция выпадает в осадок. Доводят метанолом Р до объема 40 мл — субстанция полностью растворяется. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Сравнивают окраски мембранных фильтров, полученные в опытах с разными растворами. Коричневато-черная окраска мембранного фильтра, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски мембранного фильтра, полученной в опыте с раствором сравнения.

**Вода** (2.5.32). Не более 3,0 %. Определение проводят из 0,050 г испытуемого образца.

**# Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 3,0 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 60 °С и давлении не выше 10 кПа.

Испытание «Потеря в массе при высушивании» проводят в качестве альтернативного испытанию «Вода».

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,4 МЕ/мг.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Паклитаксел в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**А.** Паклитаксел, выделенный из природных источников или полученный методом ферментации.

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси. А», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b).

Содержание  $C_{47}H_{51}NO_{14}$  в процентах рассчитывают с учетом содержания паклитаксела в *ФСО паклитаксела*.

**В.** Паклитаксел, полученный полусинтетическим способом.

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси. В», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (b).

Содержание  $C_{47}H_{51}NO_{14}$  в процентах рассчитывают с учетом содержания паклитаксела в *ФСО паклитаксела*.

### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

### МАРКИРОВКА

Указывают способ получения:

- выделен из природных источников;
- получен методом ферментации;
- получен полусинтетическим способом.

### ПРИМЕСИ

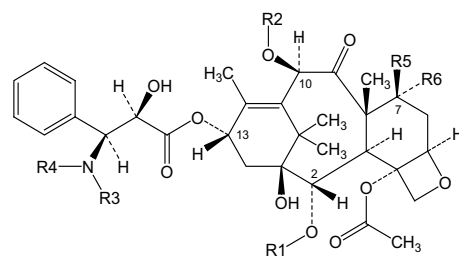
**Для испытания «Сопутствующие примеси. А»**

*Специфицированные примеси:* А, В, С, D, E, F, O, P, Q, R.

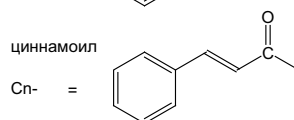
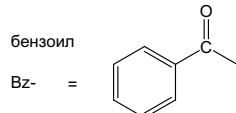
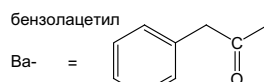
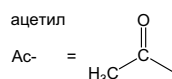
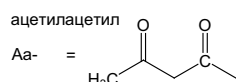
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): Н.

**Для испытания «Сопутствующие примеси. В»**

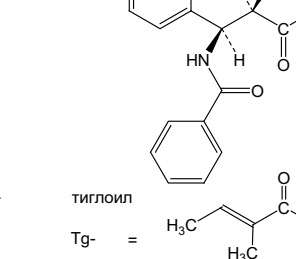
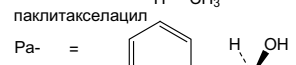
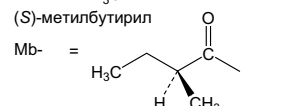
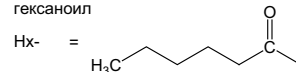
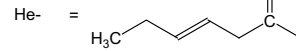
*Специфицированные примеси:* А, E, G, H, I, J, K, L, M, N.



#### Используемые сокращения



#### (E)-гексеноил



**А.** R1 = Tg, R2 = Ac, R3 = Bz, R4 = R6 = H, R5 = OH: 2-О-Дебензоил-2-О-тиглоилпаклитаксел.

**В.** R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Tg, R4 = R6 = H, R5 = OH: N-Дебензоил-N-тиглоилпаклитаксел (цефаломаннин).

**С.** R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Hx, R4 = R6 = H, R5 = OH: N-Дебензоил-N-гексаноилпаклитаксел (паклитаксел С).

**Д.** R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Tg, R4 = R5 = H, R6 = OH: N-Дебензоил-N-тиглоил-7-эпи-паклитаксел (7-эпи-цефаломаннин).

**Е.** R1 = R3 = Bz, R2 = Ac, R4 = R5 = H, R6 = OH: 7-эпи-Паклитаксел.

**Ф.** R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Hx, R4 = CH<sub>3</sub>, R5 = OH, R6 = H: N-Дебензоил-N-гексаноил-N-метилпаклитаксел (N-метилпаклитаксел).

**Г.** R1 = R3 = Bz, R2 = R4 = R6 = H, R5 = OH: 10-О-Дезацетилпаклитаксел.

**Н.** R1 = R3 = Bz, R2 = R4 = R5 = H, R6 = OH: 10-О-Дезацетил-7-эпи-паклитаксел.

**И.** R1 = R3 = Bz, R2 = Pa, R4 = R6 = H, R5 = OH: 10-О-[(2R,3S)-3-(Бензоиламино)-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]-10-О-дезацетилпаклитаксел.

**Ж.** R1 = R3 = Bz, R2 = Aa, R4 = R6 = H, R5 = OH: 10-О-Дезацетил-10-О-(3-оксобутаноил)паклитаксел.

**К.** R1 = R3 = Bz, R2 = Ac, R4 = R6 = H, R5 = O-Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>: 7-О-(Триэтилсиланил)паклитаксел.

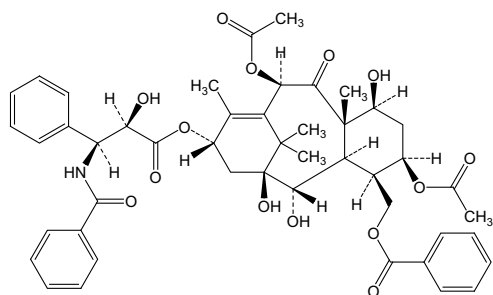
**Л.** R1 = R3 = Bz, R2 = Ac, R4 = R6 = H, R5 = O-CO-CH<sub>3</sub>: 7-О-Ацетилпаклитаксел.

**О.** R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Cn, R4 = R6 = H, R5 = OH: N-Циннамоил-N-дебензоилпаклитаксел.

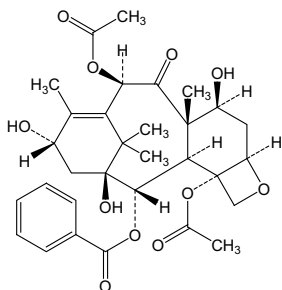
**Р.** R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Ba, R4 = R6 = H, R5 = OH: N-Дебензоил-N-(фенилацетил)паклитаксел.

Q. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Hе, R4 = R6 = H, R5 = OH:  
N-Дебензоил-N-[(3E)-гекс-3-еноил]паклитаксел.

R. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Mb, R4 = R6 = H,  
R5 = OH: N-Дебензоил-N-[(2S)-2-метилбутаноил]па-  
клитаксел.



M. 1,2α,4,7β-Дигидрокси-9-оксотакс-11-ен-5β,  
10β,13α,20-тетраил-5,10-диацетат-20-бензоат-  
13-[(2R,3S)-3-(бензоиламино)-2-гидрокси-3-  
фенилпропаноат].

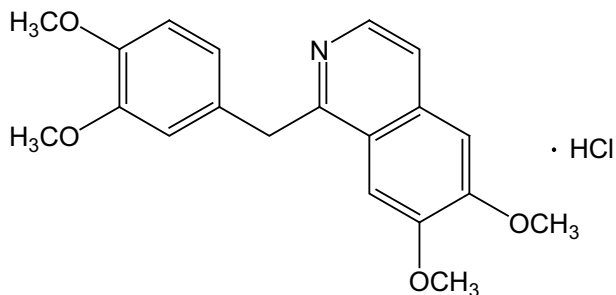


N. 13-O-Де[(2R,3S)-3-(бензоиламино)-2-гидро-  
кси-3-фенилпропаноил]паклитаксел (баккатын III).

## ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД

*Papaverini hydrochloridum*

**PAPAVERINE HYDROCHLORIDE**



**C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> · HCl**

**М.м. 375,9**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Папаверина гидрохлорид содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо белые или почти белые кристаллы.

Умеренно растворим в воде, малорастворим в 96 % спирте.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* A, D.

*Вторая идентификация:* B, C, D.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО папаверина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**B.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 5 мг испытуемого образца растворяют в метаноле P и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 5 мг ФСО папаверина гидрохлорида растворяют в метаноле P и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> P.

*Подвижная фаза:* диэтиламин P — этилацетат P — толуол P (10:20:70, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* при температуре от 100°C до 105°C в течение 2 ч.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**C.** К 10 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют по каплям 5 мл раствора аммиака P и выдерживают в течение 10 мин. Осадок после промывания и высушивания имеет температуру плавления (2.2.14) от 146°C до 149°C.

**D.** Испытуемый образец дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,4 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P при необходимости слегка нагревая, и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). От 3,0 до 4,0. Измеряют pH раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Смесь растворителей.* Ацетонитрил P — подвижная фаза A (20:80, об/об).

*Испытуемый раствор.* 20,0 мг г испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10, мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (a).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворите-



лей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 12 мг ФСО носкалина растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 3,4 г/л калия дигидрофосфата Р, доведенный кислотой фосфорной разведенной Р до рН 3,0;

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

– подвижная фаза С: метанол Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Подвижная фаза С (% об/об)
0—5	85	5	10
5—12	85 → 60	5	10 → 35
12—20	60	5	35
20—24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24—27	40	20	40
27—32	40 → 85	20 → 5	40 → 10
32—40	85	5	10

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 238 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

*Относительное удерживание* (по отношению к папаверину; время удерживания — около 23,4 мин): примесь Е — около 0,7; примесь С — около 0,75; примесь В — около 0,8; примесь А — около 0,9; примесь F — около 1,1; примесь D — около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками примеси А и папаверина.

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 2,7; для примеси D — 0,5; для примеси А — 6,2):

– любая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме пика папаверина, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, за исключением пика папаверина, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05 %).

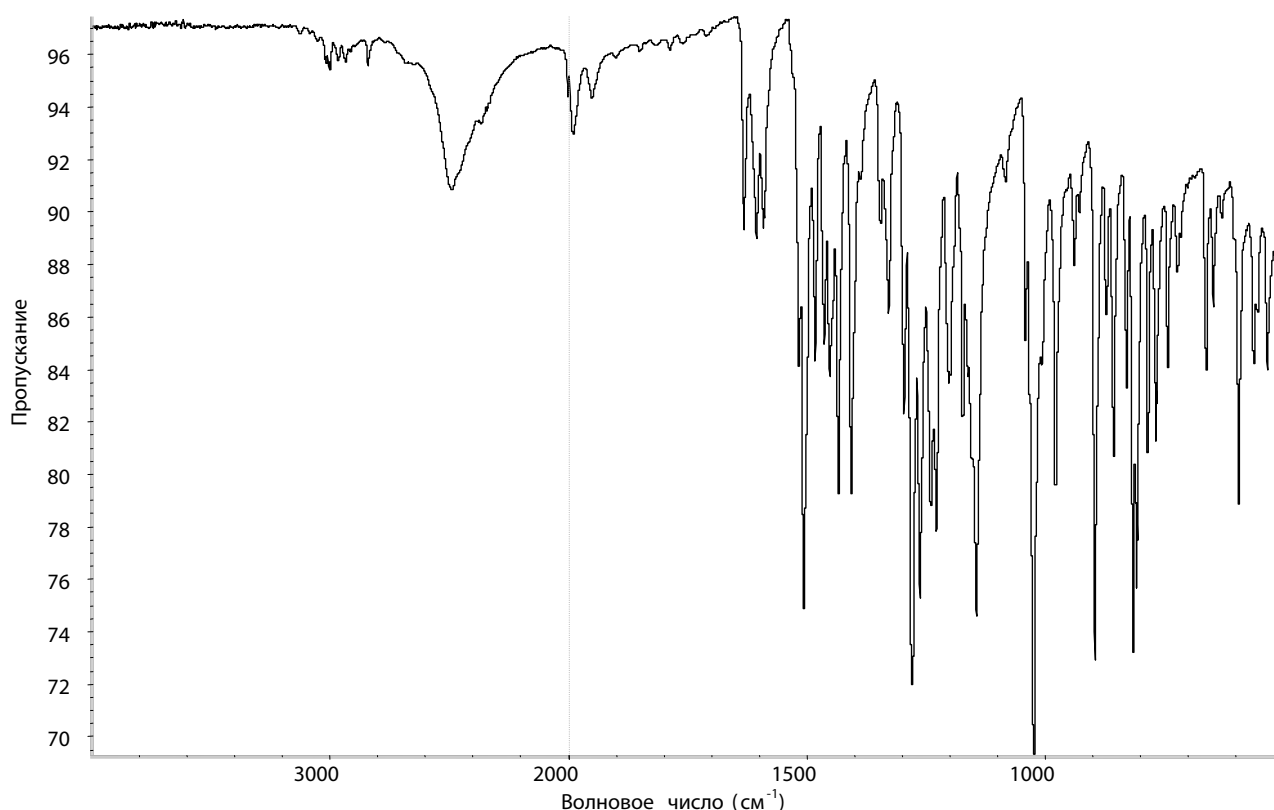


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО папаверина гидрохлорида.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из остатка, полученного в испытании «Потеря в массе при высушивании».

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Папаверина гидрохлорид в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и 50 мл 96% спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

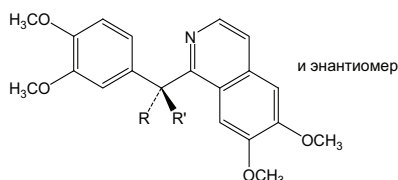
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 37,59 мг  $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ .

#### # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

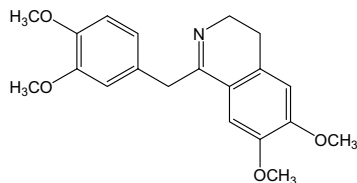
#### ПРИМЕСИ

##### А. Носкапин.

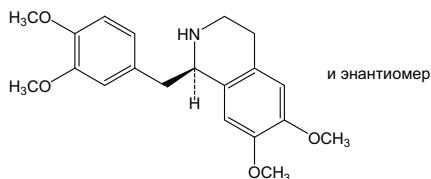


В. R = OH, R' = H: (RS)-(3,4-Диметоксифенил)(6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)метанол (папаверинол).

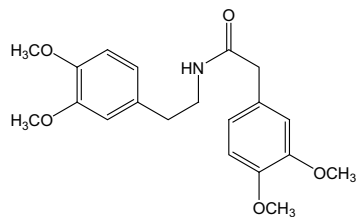
Д. R + R' = O: (RS)-(3,4-Диметоксифенил)(6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)метанон (папавералдин).



С. 1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин (дигидропапаверин).



Е. (1RS)-1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (тетрагидропапаверин).



Ф. 2-(3,4-Диметоксифенил)-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]ацетамид.

## ПАРАФИН МЯГКИЙ, БЕЛЫЙ (# ВАЗЕЛИН БЕЛЫЙ)

*Vaselinum album*

### PARAFFIN, WHITE SOFT

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Парафин мягкий, белый представляет собой очищенную и обесцвеченную или почти обесцвеченную смесь полутвердых углеводородов, получаемых в большинстве случаев в результате переработки нефти. Может содержать подходящий антиоксидант. Парафин мягкий, белый, описанный в данной статье, не предназначен для орального применения.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белая или почти белая полупрозрачная мягкая мазеобразная масса. Расплавленная субстанция при дневном свете слегка флуоресцирует.

Практически нерастворим в воде, малорастворим в метилхлориде, практически нерастворим в 96% спирте и в глицерине.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Температура каплепадения (2.2.17): от 35°C до 70°C и не отличается более чем на 5°C от номинального значения. Используют следующую методику заполнения чашечки. Испытуемый образец нагревают до температуры не выше 80°C при постоянном перемешивании до получения однородной массы. Металлическую чашечку нагревают в сушильном шкафу при температуре не выше 80°C, затем помещают на чистую тарелку или керамическую плитку и заполняют расплавленным испытуемым образцом до краев. Заполненную чашечку охлаждают на тарелке или керамической плитке в течение 30 мин и выдерживают в водяной бане при температуре от 24°C до 26°C в течение 30—40 мин. Выравнивают поверхность образца, избегая его сдавливания, одним движением лезвия ножа или бритвы.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО парафина мягкого, белого.

*Приготовление:* около 2 мг испытуемого образца и ФСО парафина мягкого, белого помещают по отдельности на пластинку из натрия хлорида, нагревают при температуре 100°C в течение 10 мин и равномерно распределяют расплавленные субстанции на пластинках при помощи другой пластинки из натрия хлорида.

**С.** 2 г испытуемого образца расплавляют и после получения гомогенной фазы прибавляют 2 мл воды *P* и 0,2 мл 0,05 *M* раствора йода. Встряхивают и охлаждают. В твердом верхнем слое появляется фиолетово-розовое или коричневое окрашивание.

**D.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Цветность» как указано в разделе «Испытания».

#### ИСПЫТАНИЯ

**Цветность** (2.2.2, метод II). Испытуемый образец белый. 12 г испытуемого образца расплавляют на водяной бане. Окраска расплавленной массы должна быть не интенсивнее смеси из 1 объема исходного желтого раствора и 9 объемов раствора 10 г/л кислоты хлористоводородной *P*.

**Кислотность или щелочность.** К 10 г испытуемого образца прибавляют 20 мл кипящей воды *P* и интенсивно встряхивают в течение 1 мин. Выдерживают до охлаждения и разделения фаз. К 10 мл водного слоя прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 *M* раствора натрия гидроксидом должно появиться красное окрашивание.

**Консистенция** (2.9.9). От 60 до 300.

**Полициклические ароматические углеводороды.** Не более 0,03 % (300 ppm). Используют реактивы, подходящие для спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

**Испытуемый раствор.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 50 мл гексана *P*, который предварительно встряхивали дважды с 10 мл диметилсульфоксида *P*. Полученный раствор переносят в делительную воронку вместимостью 125 мл со шлифами (краник и пробка) без смазки, прибавляют 20 мл диметилсульфоксида *P*, интенсивно встряхивают в течение 1 мин и выдерживают до образования двух прозрачных слоев. Нижний слой переносят во вторую делительную воронку. Повторяют экстракцию верхнего слоя с 20 мл диметилсульфоксида *P*. Объединенные нижние слои интенсивно встряхивают с 20 мл гексана *P* в течение 1 мин и выдерживают до образования двух прозрачных слоев. Нижний слой отделяют и доводят диметилсульфоксидом *P* до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения.** Раствор, содержащий 6,0 мг/л нафталина *P* в диметилсульфоксиде *P*.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора в диапазоне от 260 нм до

420 нм в кювете 4 см, используя в качестве компенсационного раствора прозрачный нижний слой, полученный после интенсивного встряхивания 10 мл диметилсульфоксида *P* с 25 мл гексана *P* в течение 1 мин.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора сравнения в максимуме при 278 нм в кювете 4 см, используя в качестве компенсационного раствора диметилсульфоксид *P*.

Оптическая плотность испытуемого раствора в диапазоне от 260 нм до 420 нм не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения при 278 нм.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,05 %. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Парафин мягкий, белый в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### МАРКИРОВКА

Указывают номинальное значение температуры каплепадения.

### ПАРАФИН МЯГКИЙ, ЖЕЛТЫЙ (# ВАЗЕЛИН ЖЕЛТЫЙ)

*Vaselineum flavum*

**PARAFFIN, YELLOW SOFT**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Парафин мягкий, желтый представляет собой очищенную смесь полутвердых углеводов, получаемых в большинстве случаев в результате переработки нефти. Может содержать подходящий антиоксидант.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтая полупрозрачная мягкая мазеобразная масса. Расплавленная субстанция при дневном свете слегка флуоресцирует.

Практически нерастворим в воде, малорастворим в метиленхлориде, практически нерастворим в 96 % спирте и в глицерине.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* A, B, D.

*Вторая идентификация:* A, C, D.

**A.** Температура каплепадения (2.2.17): от 40°C до 60°C, не отличается от номинального значения более чем на 5°C. Используют следующую методику заполнения чашечки. Испытуемый образец нагревают при температуре от 118°C до 122°C при постоянном перемешивании до получения однородной массы и охлажда-

ют до температуры от 100°C до 107°C. Металлическую чашечку нагревают в сушильном шкафу при температуре от 103°C до 107°C, затем помещают на чистую тарелку или керамическую плитку и заполняют расплавленным испытуемым образцом до краев. Заполненную чашечку охлаждают на тарелке или керамической плитке в течение 30 мин и выдерживают в водяной бане при температуре от 24°C до 26°C в течение 30—40 мин. Выравнивают поверхность образца, избегая его сдавливания, одним движением лезвия ножа или бритвы.

**В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).**

**Сравнение:** *ФСО парафина мягкого, желтого*.

**Приготовление:** около 2 мг испытуемого образца и *ФСО парафина мягкого, желтого* помещают по-отдельности на пластинку из натрия хлорида, нагревают при температуре 100°C в течение 10 мин и равномерно распределяют расплавленные субстанции на пластинках при помощи другой пластинки из натрия хлорида.

**С.** 2 г испытуемого образца расплавляют и после получения гомогенной фазы прибавляют 2 мл *воды Р* и 0,2 мл 0,05 М раствора *йода*. Встряхивают и охлаждают. В твердом верхнем слое появляется фиолетово-розовое или коричневое окрашивание.

**Д.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Цветность» как указано в разделе «Испытания».

## ИСПЫТАНИЯ

**Цветность (2.2.2, метод II).** Испытуемый образец желтый. 12 г испытуемого образца расплавляют на водяной бане. Окраска расплавленной массы должна быть не интенсивнее смеси из 7,6 объемов исходного желтого раствора и 2,4 объемов исходного красного раствора.

**Кислотность или щелочность.** К 10 г испытуемого образца прибавляют 20 мл кипящей *воды Р* и интенсивно встряхивают в течение 1 мин. Выдерживают до охлаждения и разделения фаз. К 10 мл водного слоя прибавляют 0,1 мл раствора *фенолфталеина Р*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора *натрия гидроксида* должно появиться красное окрашивание.

**Консистенция (2.9.9).** От 100 до 300.

**Полициклические ароматические углеводороды.** *Используют реактивы, подходящие для спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.*

**Испытуемый раствор.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *гексана Р*, который предварительно встряхивали дважды с 10 мл *диметилсульфоксида Р*. Полученный раствор переносят в делительную воронку вместимостью 125 мл со шлифами (краник и пробка) без смазки, прибавляют 20 мл *диметилсульфоксида Р*, интенсивно встряхивают в течение 1 мин и

выдерживают до образования двух прозрачных слоев. Нижний слой переносят во вторую делительную воронку. Повторяют экстракцию верхнего слоя с 20 мл *диметилсульфоксида Р*. Объединенные нижние слои интенсивно встряхивают с 20 мл *гексана Р* в течение 1 мин и выдерживают до образования двух прозрачных слоев. Нижний слой отделяют и доводят *диметилсульфоксидом Р* до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения.** Раствор, содержащий 9,0 мг/л *нафталина Р* в *диметилсульфоксиде Р*.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора в диапазоне от 260 нм до 420 нм в кювете 4 см, используя в качестве компенсационного раствора прозрачный нижний слой, полученный после интенсивного встряхивания 10 мл *диметилсульфоксида Р* с 25 мл *гексана Р* в течение 1 мин.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора сравнения в максимуме при 278 нм в кювете 4 см, используя в качестве компенсационного раствора *диметилсульфоксид Р*.

Оптическая плотность испытуемого раствора в диапазоне от 260 нм до 420 нм не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения при 278 нм.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,05%. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Парафин мягкий, белый в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## МАРКИРОВКА

Указывают номинальное значение температуры каплепадения.

## ПАРАФИН ТВЕРДЫЙ

*Paraffinum solidum*

**PARAFFIN, HARD**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Парафин представляет собой смесь твердых углеводородов предельного ряда, получаемых в большинстве случаев в результате переработки нефти. Может содержать подходящий антиоксидант.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная или белая или почти белая масса. Расплавленная субстанция при дневном свете не обладает флуоресценцией.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО парафина твердого.

Приготовление: около 2 мг испытуемого образца и ФСО парафина твердого помещают по отдельности на пластинку из натрия хлорида, нагревают при температуре 100°C в течение 10 мин и равномерно распределяют расплавленные субстанции на пластинках при помощи другой пластинки из натрия хлорида.

**В.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Кислотность или щелочность» как указано в разделе «Испытания».

**С.** Температура плавления (2.2.16): от 50°C до 61°C.

## ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность или щелочность.** К 15 г испытуемого образца прибавляют 30 мл кипящей воды Р и интенсивно встряхивают в течение 1 мин. Выдерживают до охлаждения и разделения фаз. К 10 мл водного слоя прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 1,0 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание. К другим 10 мл водного слоя прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного Р. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

**Полициклические ароматические углеводороды.** Используют реактивы, подходящие для спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

Испытуемый раствор. 0,50 г испытуемого образца растворяют в 25 мл гептана Р. Полученный раствор переносят в делительную воронку вместимостью 125 мл со шлифами (краник и пробка) без смазки, прибавляют 5,0 мл диметилсульфоксида Р, интенсивно встряхивают в течение 1 мин и выдерживают до образования двух прозрачных слоев. Нижний слой переносят во вторую делительную воронку, прибавляют 2 мл гептана Р, интенсивно встряхивают и выдерживают до образования двух прозрачных слоев. Используют нижний слой.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 7,0 мг/л нафталина Р в диметилсульфоксиде Р.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора в диапазоне от 265 нм до 420 нм, используя в качестве компенсационного раствора прозрачный нижний слой, полученный после встряхивания 5,0 мл диметилсульфоксида Р с 25 мл гептана Р в течение 1 мин.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора сравнения в максимуме при 278 нм, ис-

пользуя в качестве компенсационного раствора диметилсульфоксид Р.

Оптическая плотность испытуемого раствора в диапазоне от 265 нм до 420 нм не должна превышать 1/3 оптической плотности раствора сравнения при 278 нм.

**Сульфаты (2.4.13).** Не более 0,015% (150 ppm). 2,0 г расплавленного испытуемого образца помещают в делительную воронку со шлифом вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл кипящей воды дистиллированной Р, интенсивно встряхивают в течение 1 мин и фильтруют.

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Парафин твердый в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

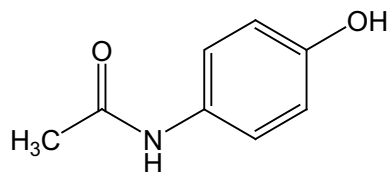
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПАРАЦЕТАМОЛ

*Paracetamol*

**PARACETAMOL**



$C_8H_9NO_2$

М.м. 151,2

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Парацетамол содержит не менее 99,0% и не более 101,0% N-(4-гидроксифенил)ацетамида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, очень мало растворим в метиленхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, E.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 168°C до 172°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 0,1 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 0,5 мл раствора 10,3 г/л кислоты хлористоводородной Р и доводят метанолом Р до объема 100,0 мл. Полученный раствор защищают от яркого света и немедленно измеряют оптическую плотность в максимуме при 249 нм. Удельный

показатель поглощения в максимуме: от 860 до 980.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО парацетамола # или спектр, представленный на рисунке 1.

**Д.** К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной *P*, нагревают до кипения в течение 3 мин, прибавляют 1 мл воды *P* и охлаждают в ледяной бане. Осадок не образуется. Прибавляют 0,05 мл раствора 4,9 г/л калия дихромата *P*. Появляется фиолетовое окрашивание, которое не переходит в красное.

**Е.** Испытуемый образец дает реакцию на ацетил (2.3.1). Нагревают на открытом пламени.

### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* 0,200 г испытуемого образца растворяют в 2,5 мл метанола *P*, содержащего 4,6 г/л раствора 400 г/л тетрабутиламмония гидроксида *P*, и доводят смесью из равных объемов раствора 17,9 г/л динатрия гидрофосфата *P* и раствора 7,8 г/л натрия дигидрофосфата *P* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 5,0 мг 4-аминофенола *P*, 5 мг ФСО парацетамола и 5,0 мг хлорацетанилида *P* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 250,0 мл.

*Раствор сравнения (d).* 20,0 мг 4-нитрофенола *P* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 35°C;

– подвижная фаза: раствор 17,9 г/л динатрия гидрофосфата *P* — раствор 7,8 г/л натрия дигидрофосфата *P* — метанол *P*, содержащий 4,6 г/л раствора 400 г/л тетрабутиламмония гидроксида *P*, (375:375:250, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 245 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 12-кратное время удерживания парацетамола.

*Относительное удерживание* (по отношению к парацетамолу; время удержива-

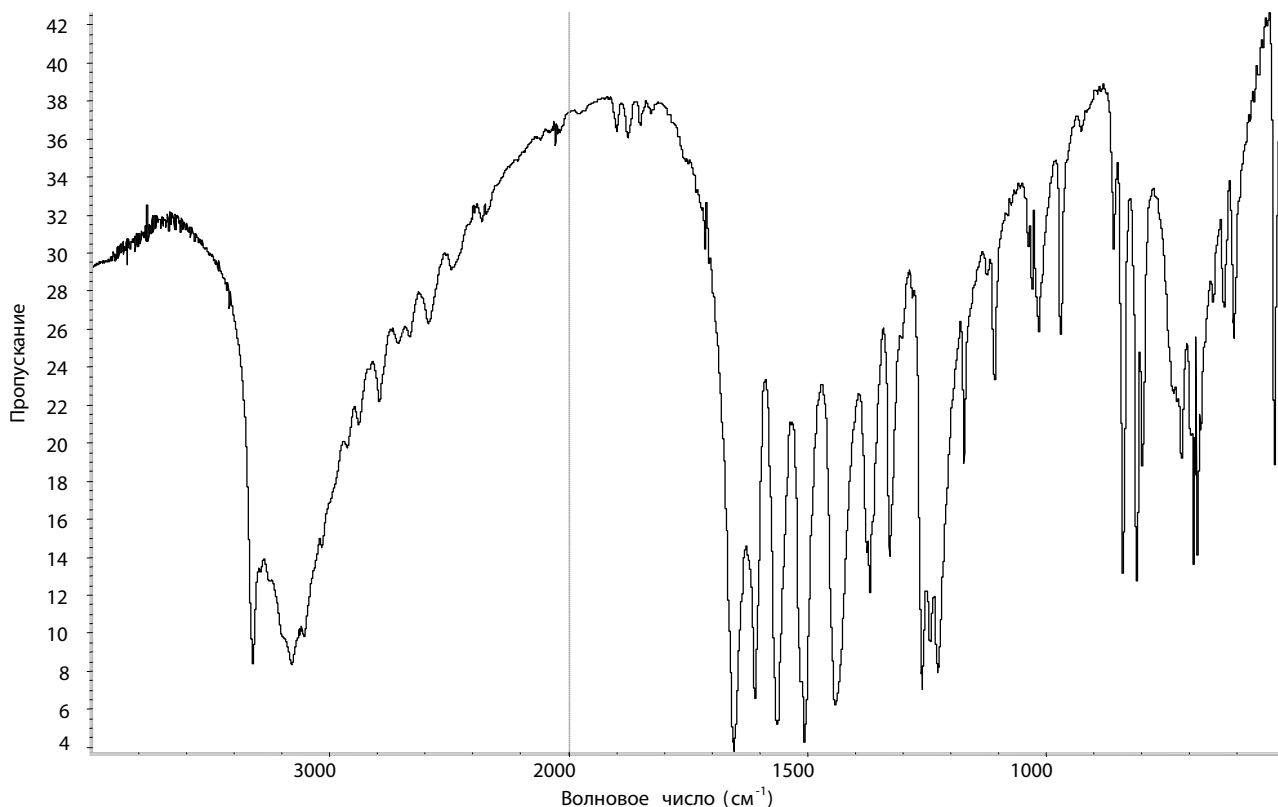


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО парацетамола в дисках с калия бромидом *P*.

ния — около 4 мин): примесь К — около 0,8; примесь F — около 3; примесь J — около 7.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– **разрешение:** не менее 4,0 между пиками примеси К и парацетамола;

– **отношение сигнал/шум:** не менее 50 для пика примеси J.

**Предельное содержание примесей:**

– **примесь J** (не более 0,001 % (10 ppm)): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси J, не должна превышать 0,2 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– **примесь К** (не более 0,005 % (50 ppm)): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси К, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– **примесь F** (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать 0,5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– **любая другая примесь** (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей К, F, и J, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– **сумма других примесей** (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей К, F, и J, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

При расчете суммы других примесей на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,01 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод В). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси вода Р — ацетон Р (15:85, об/об) и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), полученного разведением *эталонного раствора свинца* (100 ppm Pb) Р смесью вода Р — ацетон Р (15:85, об/об).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый

образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Парацетамол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:20; на питательную среду № 2 — из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси из 10 мл воды Р и 30 мл кислоты серной разведенной Р, кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл воды Р, 40 г льда, 15 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, 0,1 мл ферроина Р и титруют 0,1 М раствором церия сульфата до появления зеленовато-желтого окрашивания.

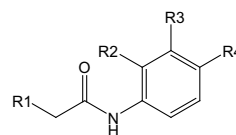
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора церия сульфата соответствует 7,56 мг C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



A. R1 = R3 = R4 = H, R2 = OH: N-(2-Гидроксифенил)ацетамид.

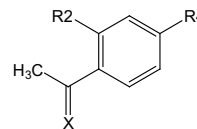
B. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H, R4 = OH: N-(4-Гидроксифенил)пропанамид.

C. R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = OH: N-(3-Хлор-4-гидроксифенил)ацетамид.

D. R1 = R2 = R3 = R4 = H: N-Фенилацетамид.

H. R1 = R2 = R3 = H, R4 = O-CO-CH<sub>3</sub>: 4-(Ацетиламино)фенилацетат.

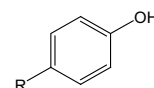
J. R1 = R2 = R3 = H, R4 = Cl: N-(4-Хлорфенил)-ацетамид (хлорацетанилид).



E. X = O, R2 = H, R4 = OH: 1-(4-Гидроксифенил)этанон.

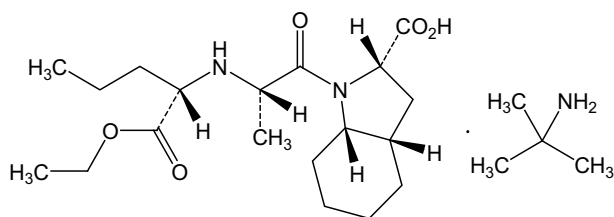
G. X = N-OH, R2 = H, R4 = OH: 1-(4-Гидроксифенил)этанона оксим.

I. X = O, R2 = OH, R4 = H: 1-(2-Гидроксифенил)этанон.



F. R = NO<sub>2</sub>: 4-Нитрофенол.

K. R = NH<sub>2</sub>: 4-Аминофенол.

**ПЕРИНДОПРИЛ ТРЕТ-БУТИЛАМИН***Perindoprili tert-butylaminum***PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE** $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ **М.м. 441,6****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Периндоприла *трет*-бутиламинная соль содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-метилпропан-2-амин (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[1*S*]-1-(этоксикарбонил)бутил]амино]пропаноил]октагидро-1*H*-индол-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен.

Легкорастворим в воде и 96 % спирте, растворим или умеренно растворим в метиленхлориде.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от -66 до -69 в пересчете на безводное вещество.

0,250 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО периндоприла *трет*-бутиламина # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО периндоприла *трет*-бутиламинной соли растворяют по отдельности в метиленхлориде *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Примесь А».

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по значению  $R_f$  пятну с максимальным значением  $R_f$  на хроматограмме раствора сравнения (с) (*трет*-бутиламин).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Примесь А.** Не более 0,25 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5 мг ФСО периндоприла примеси А растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 5,0 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом *P* до объема 20,0 мл.

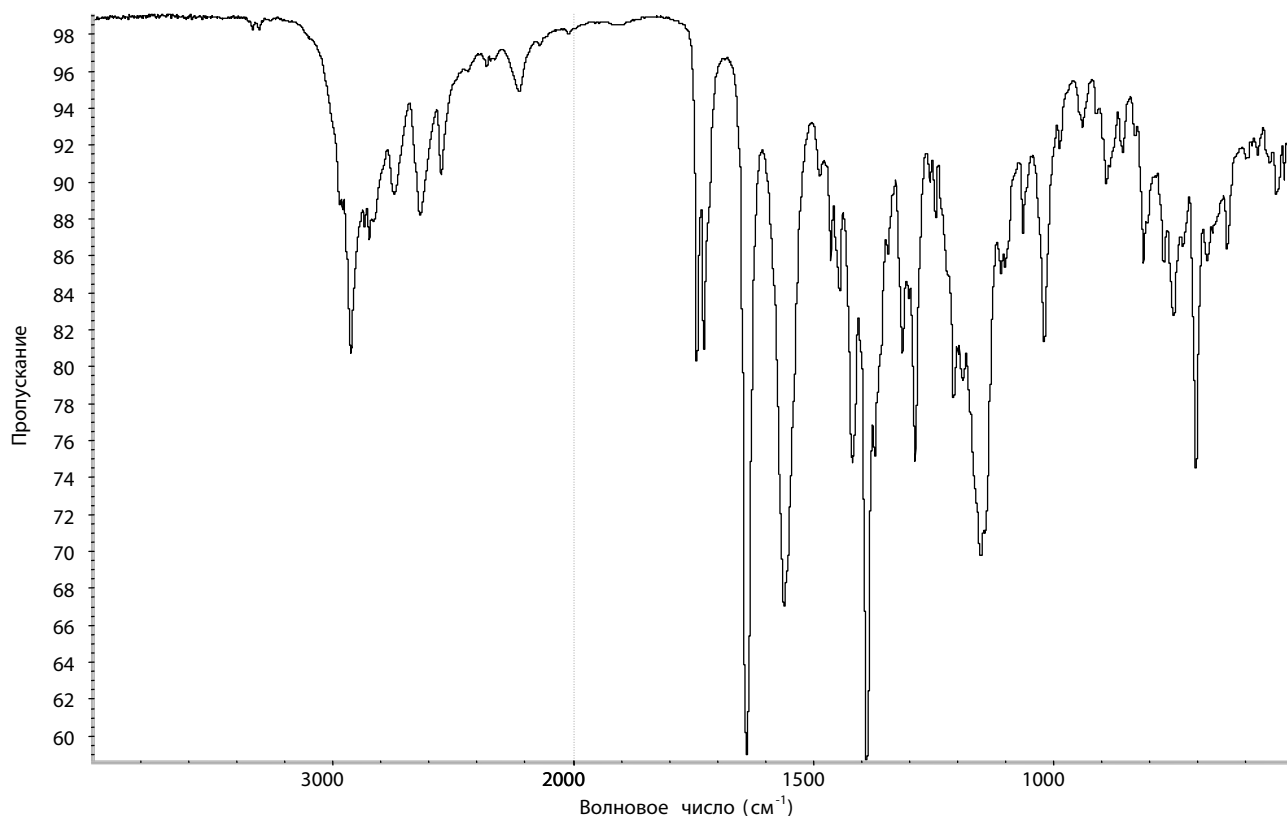


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО периндоприла *трет*-бутиламина.



**Раствор сравнения (с).** К 5 мл раствора сравнения (а) прибавляют 5 мл раствора 20 г/л 1,1-диметиэтиламина *P* в метаноле *P*.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная *P* — толуол *P* — метанол *P* (1:40:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (с).

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** в потоке теплого воздуха.

**Проявление:** пластинку обрабатывают парами йода в течение не менее 20 ч.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

– **примесь А:** на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее примеси А, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Стереохимическая чистота.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 10 мг ФСО периндоприла для определения стереохимической чистоты (содержит примесь I) растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 450 м<sup>2</sup>/г и размером пор 10 нм;

– температура: 50°C для колонки и не менее 30 см трубки, предшествующей колонке;

– подвижная фаза: смешивают в следующем порядке 21,7 объемов ацетонитрила *P*, 0,3 объема пентанола *P* и 78 объемов раствора 1,50 г/л натрия гептансульфоната *P*, доведенного до pH 2,0 смесью из равных объемов кислоты хлорной *P* и воды *P*;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– время установления равновесия: не менее 4 ч;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания периндоприла.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пик примеси I, используя хромато-

грамму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО периндоприла для определения стереохимической чистоты.

**Относительное удерживание** (по отношению к периндоприлу; время удерживания — около 100 мин): примесь I — около 0,9.

**Пригодность хроматографической системы:**

– хроматограмма раствора сравнения (b) должна соответствовать хроматограмме ФСО периндоприла для определения стереохимической чистоты;

– отношение сигнал/шум: не менее 3 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– коэффициент разделения пиков: не менее 3 ( $H_p$  — высота пика примеси I относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси I и периндоприла на хроматограмме раствора сравнения (b)).

**Предельное содержание примесей:**

– **примесь I** (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси I, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– **неспецифицированные примеси** (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих неспецифицированным примесям, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики, относительное время удерживания которых (относительно пика периндоприла) менее 0,6 и более 1,4.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием или хранят при температуре не выше 10°C.

**Испытуемый раствор.** 60 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 15 мг ФСО периндоприла для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 200,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная сферическим силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 4 мкм и размером пор 6 нм;

– температура: 70°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 0,92 г натрия гептансульфоната *P* растворяют в 1000 мл воды *P*, прибавляют 1 мл триэтиламина *P*

и доводят смесью из равных объемов кислоты хлорной *P* и воды *P* до pH 2,0;  
– подвижная фаза В: ацетонитрил *P*1;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—1	70	30
1—20	70 → 40	30 → 60
20—25	40	60
25—35	40 → 20	60 → 80
35—40	20 → 0	80 → 100
40—45	0 → 70	100 → 30

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;  
– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;  
– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к периндоприлу; время удерживания около 8 мин): примесь В — около 0,4; примесь С — около 0,8; примесь D — около 0,9; примесь Е — около 1,4; примесь F — около 1,7; примесь G — около 2,2 и 2,3; примесь H — около 3,6 и 3,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– коэффициент разделения пиков: не менее 10 ( $H_p$  — высота пика примеси D относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси D и периндоприла),  
# при необходимости изменяют концентрацию триэтиламина *P* в подвижной фазе А.

Предельное содержание примесей:

– примесь Е (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси Е, не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь В (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь F (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь H (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси H, не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, Е, F, H,

не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Вода** (2.5.12). Не более 1,0 %. Определение проводят из 0,50 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Периндоприл трет-бутиламин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,160 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 22,08 мг  $C_{23}H_{43}N_3O_5$ .

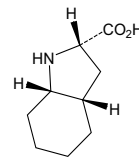
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

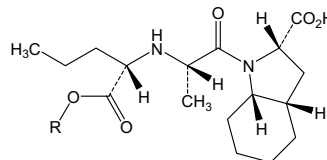
#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, Е, F, H, I.

Другие обнаруживаемые примеси: С, D, G.

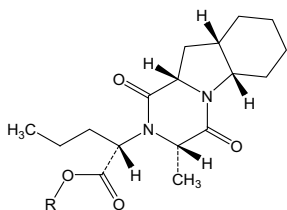


А. (2S,3aS,7aS)-Октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота.



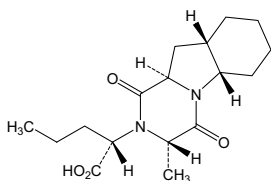
В. R = H: (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-Карбоксибутил]амино]пропаноил]октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Е. R =  $CH(CH_3)_2$ : (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-[(1-Метилэтокси)карбонил]бутил]амино]пропаноил]октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота.

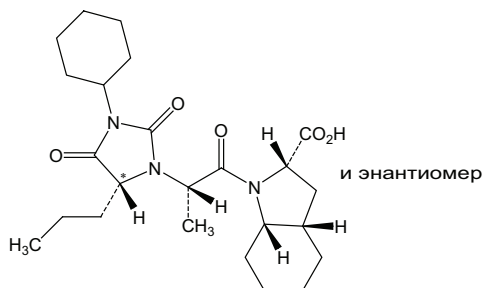


C. R = H: (2S)-2-[(3S,5aS,9aS,10aS)-3-Метил-1,4-диоксодекагидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил]пентановая кислота.

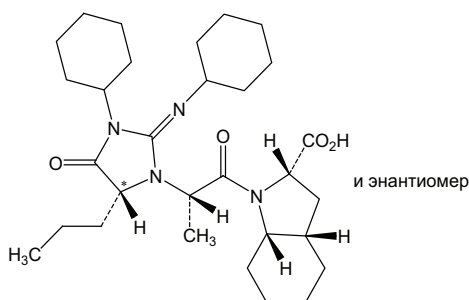
F. R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: Этил-(2S)-2-[(3S,5aS,9aS,10aS)-3-метил-1,4-диоксодекагидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил]пентановая кислота.



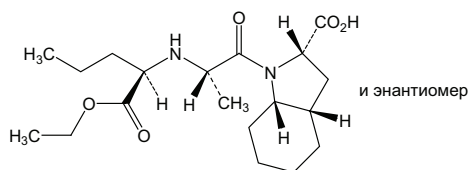
D. (2S)-2-[(3S,5aS,9aS,10aR)-3-Метил-1,4-диоксодекагидропиразино[1,2-а]индол-2(1H)-ил]пентановая кислота.



G. (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(5RS)-3-Циклогексил-2,4-диоксо-5-пропилимидазолидин-1-ил]пропаноил]октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота.



H. (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(5RS)-3-Циклогексил-2-(циклогексимино)-4-оксо-5-пропилимидазолидин-1-ил]пропаноил]октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота.

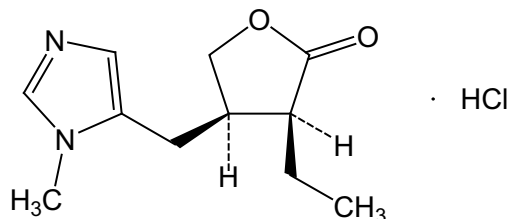


I. (2RS,3aRS,7aRS)-1-[(2RS)-2-[(1SR)-1-(Этоксикарбонил)бутил]амино]пропаноил]октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота ((±)-1'-эпи-периндоприл).

## ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИД

*Pilocarpini hydrochloridum*

**PILOCARPINE HYDROCHLORIDE**



C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl

М.м. 244,7

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пилокарпина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (3S,4R)-3-этил-4-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-дигидрофуран-2(3H)-она гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Гигроскопичен.

Очень мало растворим в воде и в 96% спирте. Температура плавления: около 203°C.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: A, C, D, E.

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО пилокарпина гидрохлорида.

**C.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле P и доводят до объема 2 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО пилокарпина гидрохлорида растворяют в метаноле P и доводят до объема 2 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля G P.

Подвижная фаза: раствор аммиака концентрированный P — метанол P — метилхлорид P (1:14:85, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 2 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин и охлаждают.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором калия йодовисмутата разведенным P.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и раз-

меру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** 0,2 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой P до объема 2 мл, прибавляют 0,05 мл раствора 50 г/л калия дихромата P, 1 мл раствора водород пероксида разведенного P, 2 мл метиленхлорида P и встряхивают. В органическом слое появляется фиолетовое окрашивание.

**E.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж).

**pH** (2.2.3). От 3,5 до 4,5. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +89 до +93 в пересчете на сухое вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мл испытуемого раствора доводят водой P до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят водой P до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 5,0 мг ФСО пилокарпина нитрата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь А) растворяют в воде P и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** К 5 мл испытуемого раствора прибавляют 0,1 мл раствора аммиака P, нагревают на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и доводят водой P до объема 25 мл. 3 мл полученного раствора доводят водой P до объема 25 мл. При этом образуется в основном пилокарпиновая кислота (примесь В).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P1 (размер частиц 5 мкм) с размером пор 10 нм и содержанием углерода 19%;

– подвижная фаза: смешивают 55 объемов метанола P, 60 объемов ацетонитрила P и 885 объемов раствора 0,679 г/л тетрабутиламмония гидрофосфата P, предварительно доведенного раствором аммиака разведенным P2 до pH 7,7;

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания пилокарпина.

**Порядок выхода пиков:** примесь В, примесь С, примесь А, пилокарпин.

**Время удерживания:** пилокарпин — около 20 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 1,6 между пиками примеси А и пилокарпина.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей А и В (не более 1,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих примесям А и В, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей кроме примесей А и В (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2%).

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001 % (10 ppm). Раствор S должен выдерживать испытание на железо. Эталон готовят с использованием 5 мл эталонного раствора железа (1 ppm Fe) P и 5 мл воды P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Пилокарпина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96 % спирта P, прибавляют 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводород-

ной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 24,47 мг  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ .

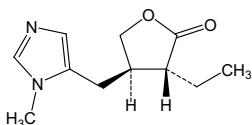
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

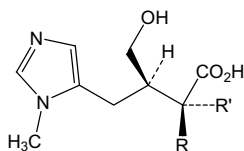
#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В.*

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): С.



А. (3R,4R)-3-Этил-4-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]дигидрофуран-2(3H)-он (изопилокарпин).



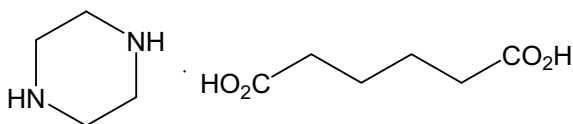
В. R =  $C_2H_5$ , R' = H: (2S,3R)-2-Этил-3-(гидроксиметил)-4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)бутановая кислота (пилокарпиновая кислота).

С. R = H, R' =  $C_2H_5$ : (2R,3R)-2-Этил-3-(гидроксиметил)-4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)бутановая кислота (изопилокарпиновая кислота).

## ПИПЕРАЗИНА АДИПИНАТ

*Piperazini adipas*

**PIPERAZINE ADIPATE**



$C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$

М.м. 232,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пиперазина адипинат содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % пиперазина гександиоата в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 250°C с разложением.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: А.*

*Вторая идентификация: В, С.*

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО пиперазина адипината # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси» после опрыскивания раствором нингидрина. На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**С.** К 10 мл раствора S, приготовленному как указано в разделе «Испытания», прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной P и трижды встряхивают с эфиром P порциями по 10 мл. Эфирные слои объединяют и выпаривают досуха. Остаток промывают 5 мл воды P и сушат при температуре от 100°C до 105°C. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 150°C до 154°C.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(K)<sub>8</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор (a).* 1,0 г испытуемого образца растворяют в 6 мл раствора аммиака концентрированного P и доводят этанолом P до объема 10 мл.

*Испытуемый раствор (b).* 1 мл испытуемого раствора (a) доводят до объема 10 мл смесью из этанола P и раствора аммиака концентрированного P (2:3, об/об).

*Раствор сравнения (a).* 0,1 г ФСО пиперазина адипината растворяют в смеси из

этанол *P* и раствора аммиака концентрированного *P* (2:3, об/об) и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (b).** 25 мг этилендиамина *P* растворяют в смеси из этанола *P* и раствора аммиака концентрированного *P* (2:3, об/об) и доводят до объема 100 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (c).** 25 мг триэтилендиамина *P* растворяют в смеси из этанола *P* и раствора аммиака концентрированного *P* (2:3, об/об) и доводят до объема 100 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (d).** 12,5 мг триэтилендиамина *P* растворяют в 5,0 мл испытуемого раствора (a) и доводят до объема 50 мл смесью из этанола *P* и раствора аммиака концентрированного *P* (2:3, об/об).

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля.

**Подвижная фаза:** свежеприготовленная смесь из раствора аммиака концентрированного *P* и ацетона *P* (20:80, об/об).

**Объем наносимой пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре 105°C в течение 10 мин.

**Проявление A:** пластинку последовательно опрыскивают раствором 3 г/л нингидрина *P* в смеси из кислоты уксусной безводной *P* и бутанола *P* (3:100, об/об) и раствором 1,5 г/л нингидрина *P* в этаноле *P*. Нагревают при температуре 105°C в течение 10 мин.

**Результаты A:** на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,25%).

**Проявление B:** пластинку опрыскивают 0,05 М раствором йода и выдерживают в течение 10 мин.

**Результаты B:** на хроматограмме испытуемого раствора (a) пятно, соответствующее триэтилендиамину, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,25%).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (d):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Не учитывают пятна, расположенные на линии старта.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод A).** Не более 0,002% (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

**Вода (2.5.12).** Не более 0,5%. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод A).** Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Пиперазина адипинат в условиях

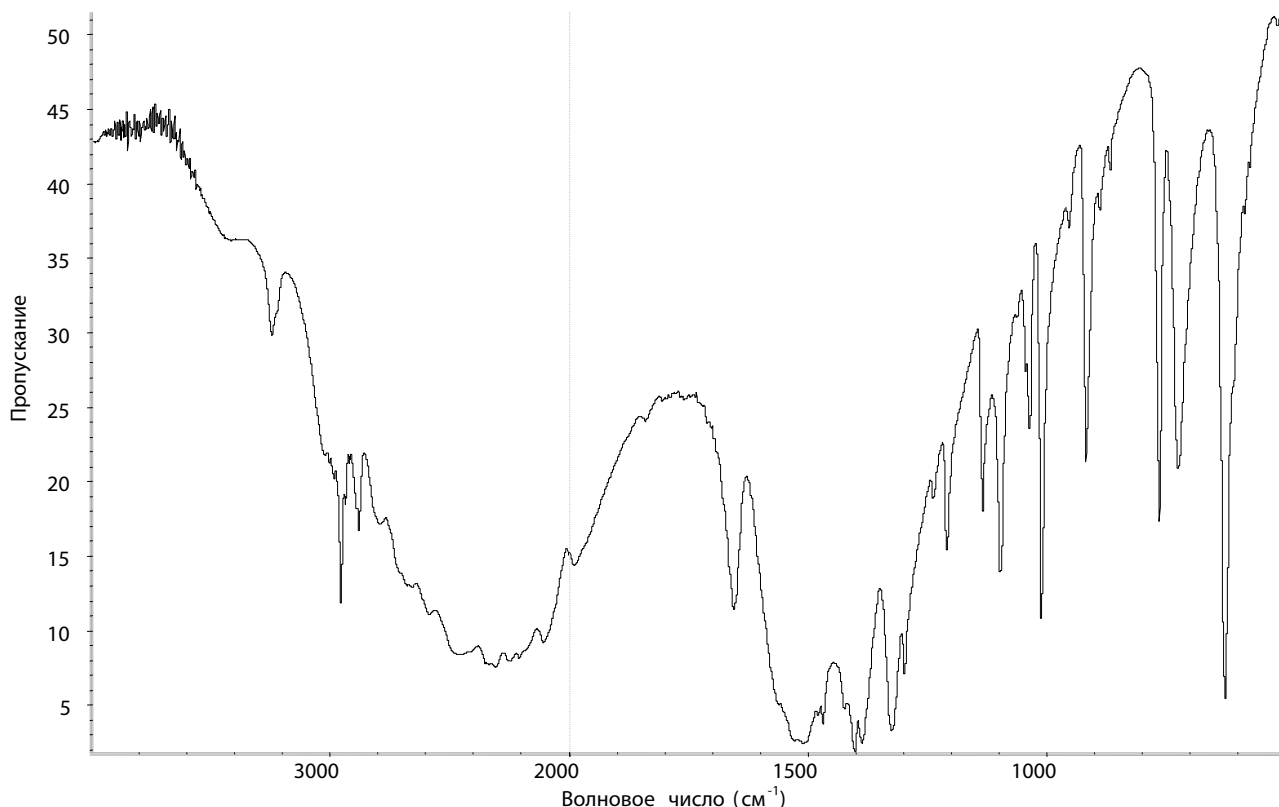


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО пиперазина адипината в дисках с калия бромидом *P*.

испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

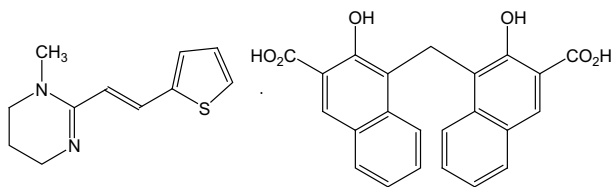
0,100 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты уксусной безводной Р, слегка нагревают и доводят до объема 70 мл этим же растворителем. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора нафтолбензеина Р, до изменения окраски раствора с коричневатожелтой на зеленую.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 11,61 мг  $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$ .

### ПИРАНТЕЛА ЭМБОНАТ (# ПИРАНТЕЛА ПАМОАТ)

*Pyranteli embonas*

**PYRANTEL EMBONATE**



$C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$

М.м. 594,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пирантела эмбонат содержит не менее 98,0% и не более 102,0% 1-метил-2-[(E)-2-

(тиофен-2-ил)этинил]-1,4,5,6-тетрагидропиримидина гидро-4,4'-метиленис(3-гидрокси-нафтален-2-карбоксилата) в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Порошок от бледно-желтого до желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в диметилсульфоксиде, практически нерастворим в метаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Инфракрасный спектр пропускания (2.2.24) испытуемого образца соответствует спектру ФСО пирантела эмбоната # или спектру, представленному на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от попадания света на всех стадиях испытания.

**Смесь растворителей.** Смешивают при охлаждении 5 объемов кислоты уксусной ледяной Р с 5 объемами воды Р и 2 объемами диэтиламина Р.

**Испытуемый раствор.** 80 мг испытуемого образца растворяют в 7 мл смеси растворителей и доводят ацетонитрилом Р до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО пирантела примеси А растворяют в смеси растворителей Р.

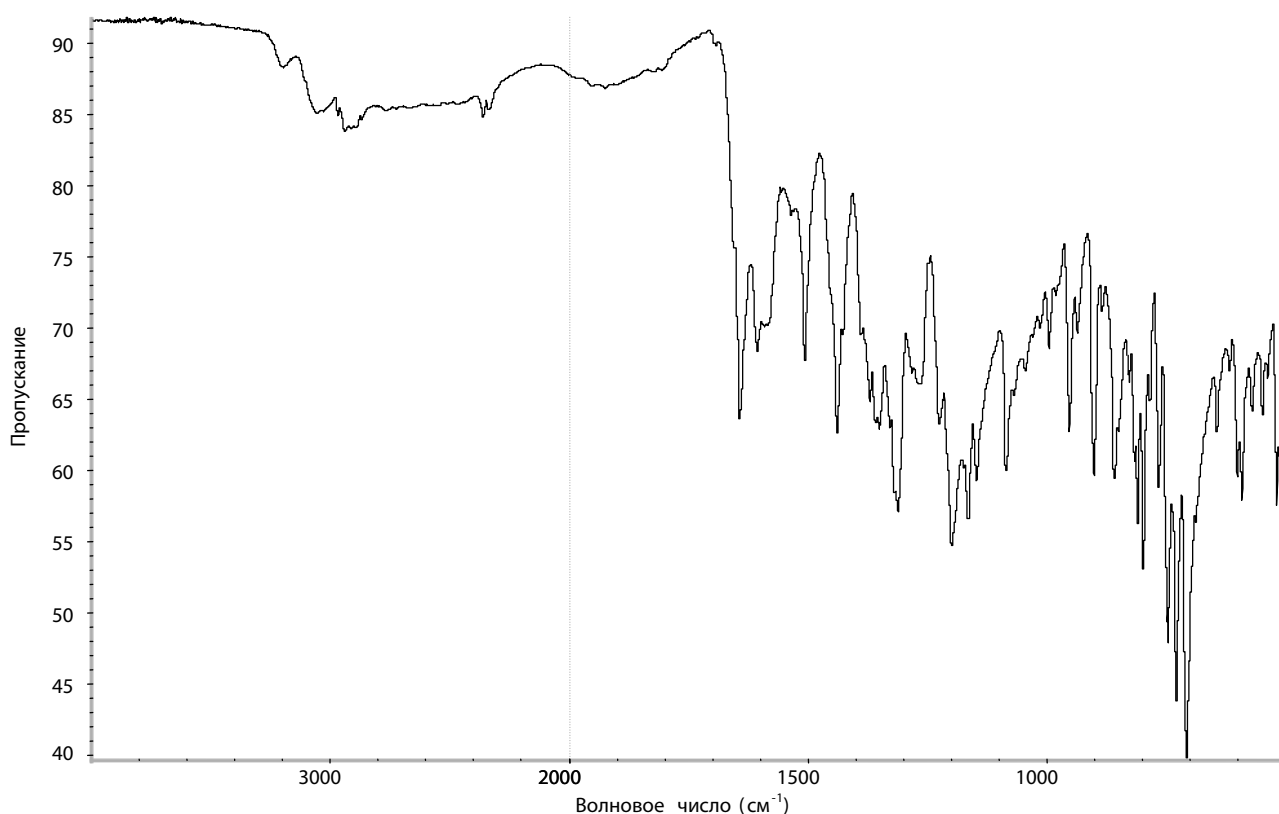


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО пирантела эмбоната.

телей, прибавляют 2,5 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь растворителей — *ацетонитрил для хроматографии Р* (72:928, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 288 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 4-кратное время удерживания пирантела.

**Относительное удерживание** (по отношению к пирантелу; время удерживания — около 11 мин): кислота эмбоновая — около 0,5; примесь А — около 1,3; примесь В — около 1,8 (примесь А также приводит к увеличению пика эмбоната).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 4,0 между пиками пирантела и примеси А.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примеси В площадь пика умножают на поправочный коэффициент — 0,4):

– примесь А (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь В (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей, кроме примесей А и В (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,036% (360 ppm). К 0,46 г испытуемого образца прибавляют 10 мл *кислоты азотной разведенной Р* и 30 мл

*воды Р*, нагревают на водяной бане в течение 5 мин, охлаждают, доводят *водой Р* до объема 50 мл, тщательно перемешивают и фильтруют. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,1%. К 0,50 г испытуемого образца прибавляют 2,5 мл *кислоты азотной разведенной Р*, доводят *водой дистиллированной Р* до объема 50 мл, нагревают на водяной бане в течение 5 мин, перемешивают в течение 2 мин, охлаждают и фильтруют. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,0075% (75 ppm). 0,66 г испытуемого образца прокалывают при температуре  $(800 \pm 50)^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Полученный остаток растворяют в 2,5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* при слабом нагревании в течение 10 мин, охлаждают и доводят *водой Р* до объема 50 мл. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2,0 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Рb) Р*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Пирантела эмбонат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят из разведения 1:10; на питательную среду № 2 — из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,450 г испытуемого образца прибавляют 10 мл *ангидрида уксусного Р* и 50 мл *кислоты уксусной ледяной Р*, нагревают при температуре  $50^\circ\text{C}$ , перемешивают в течение 10 мин и охлаждают (раствор непрозрачный). Полученный раствор титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 59,47 мг  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$   $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_6$ .

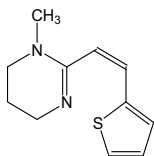
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

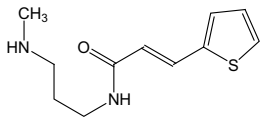
#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В.





А. 1-Метил-2-[(Z)-2-(тиофен-2-ил)этинил]-1,4,5,6-тетрагидропиримидин.

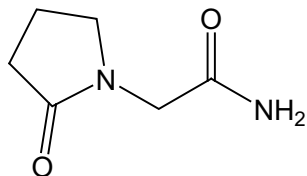


В. (E)-N-[3-(Метиламино)пропил]-3-(тиофен-2-ил)проп-2-енамид.

## ПИРАЦЕТАМ

*Piracetamum*

**PIRACETAM**



$C_6H_{10}N_2O_2$

М.м. 142,2

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пирацетам содержит не менее 98,0% и не более 102,0% 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида в пересчете на сухое вещество.

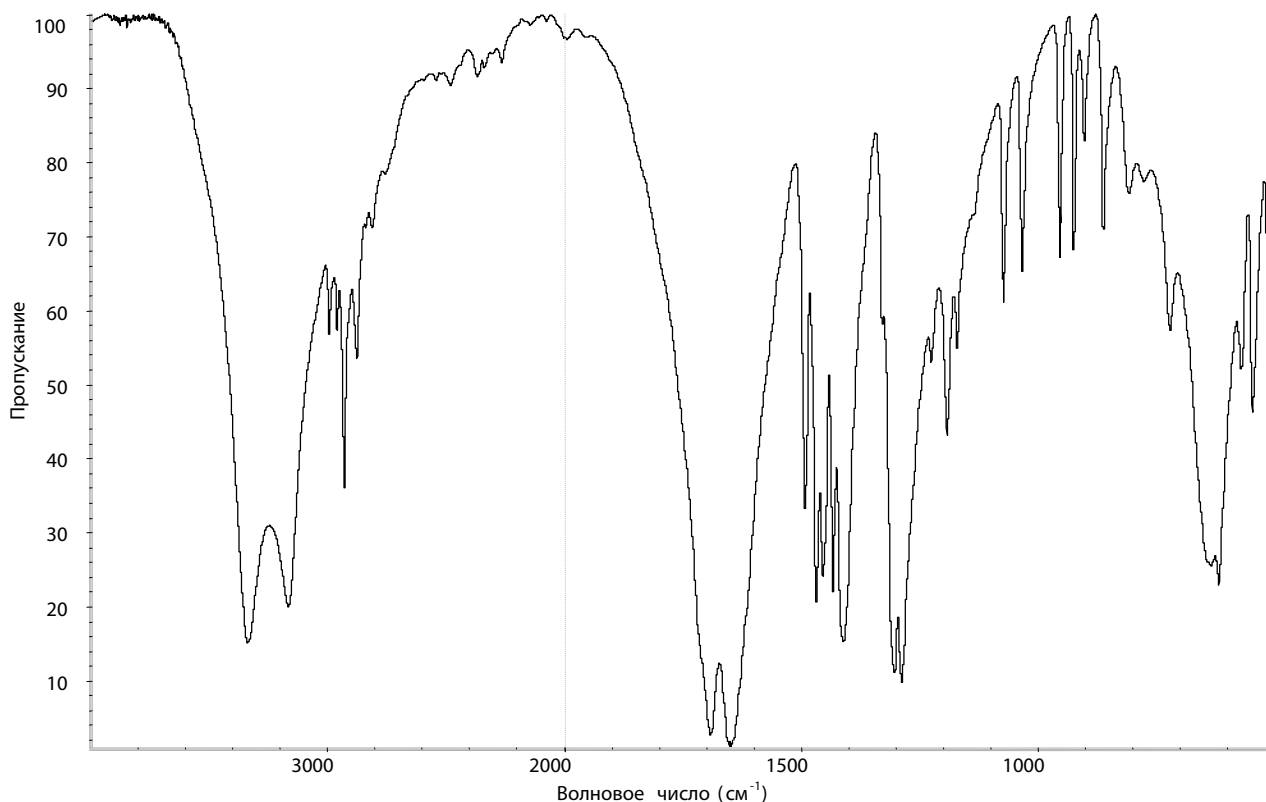


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО пирацетама в дисках с калия бромидом Р.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Легкорастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО пирацетама # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО пирацетама растворяют по отдельности в 96 % спирте Р и выпаривают на водяной бане до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем до 10 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Полученный раствор должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор (а).* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси ацетонитрил Р1 — вода Р (10:90, об/об) и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (б).* 10,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью ацетонитрил Р1 — вода Р (10:90, об/об) до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 5 мг испытуемого образца и 10 мкл 2-пирролидона *P* растворяют в смеси ацетонитрил *P1* — вода *P* (10:90, об/об) и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью ацетонитрил *P1* — вода *P* (10:90, об/об) до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью ацетонитрил *P1* — вода *P* (10:90, об/об) до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 50,0 мг ФСО пиретама растворяют в смеси ацетонитрил *P1* — вода *P* (10:90, об/об) и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят смесью ацетонитрил *P1* — вода *P* (10:90, об/об) до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза: ацетонитрил *P1* — раствор 1,0 г/л дикалия гидрофосфата *P* (10:90, об/об); рН смеси доводят до 6,0 кислотой фосфорной разведенной *P*;

— скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 205 нм;

— объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (b);

— время хроматографирования: 8-кратное время удерживания пиретама.

**Относительное удерживание** (по отношению к пиретамаму; время удерживания — около 4 мин): примесь D — около 0,8; примесь A — около 1,15; примесь B — около 2,8; примесь C — около 6,3.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

— разрешение: не менее 3,0 между пиками пиретама и примеси A;

— фактор асимметрии: не более 2,0 для пика пиретама.

**Предельное содержание примесей:**

— примеси A, B, C, D (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям A, B, C и D, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

— неспецифицированные примеси (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей A, B, C и D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

— сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в 20 мл воды *P*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Пиретам в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (с).

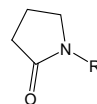
Содержание  $C_6H_{10}N_2O_2$  рассчитывают в процентах.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D.



A. R = H: Пирролидин-2-он (2-пирролидон).

B. R =  $CH_2-CO-O-CH_3$ : Метил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат.

C. R =  $CH_2-CO-O-C_2H_5$ : Этил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат.

D. R =  $CH_2-CO_2H$ : (2-Оксопирролидин-1-ил)-уксусная кислота.

## ПЛАЗМА ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

*Plasma humanum ad separationem*

## HUMAN PLASMA FOR FRACTIONATION

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Плазма человеческая для фракционирования представляет собой жидкую часть крови человека, полученную посредством

извлечения клеточных элементов из крови, содержащей антикоагулянт, либо отделения посредством фильтрации или центрифугирования цельной крови при аферезе. Предназначена для изготовления лекарственных средств на основе плазмы.

## ПОЛУЧЕНИЕ

### ДОНОРЫ

Для изготовления лекарственных средств на основе плазмы может быть использована только плазма здоровых доноров, отобранных в результате медицинского осмотра, изучения медицинского анамнеза, лабораторного обследования крови и отсутствия определяемых агентов инфекционных заболеваний, переносимых с кровью. Соответствующие рекомендации определены Советом Европы [*Recommendation No. R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood Components*, и последующие дополнения] и Европейским Союзом: *Commission Directive 2004/33/EC of 22 march 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and Council as regards certain technical requirements for blood and blood components*, # а также Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 32 от 28 апреля 2006 г. «Об утверждении инструкции о порядке медицинского осмотра доноров, взятия у них крови и ее компонентов».

**Иммунизация доноров.** Иммунизация доноров для получения иммуноглобулинов со специфической активностью производится, когда иммунная характеристика плазмы обычных доноров не удовлетворяет производителя. Рекомендации по иммунизации сформулированы Всемирной Организацией Здравоохранения (*Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives, WHO Technical Report, No. 840, 1994* и последующие дополнения).

**Документирование.** Сведения о донорах и донациях должны быть зафиксированы таким образом, чтобы, сохраняя требуемую степень конфиденциальности, они позволяли идентифицировать донора, определять происхождение каждой порции плазмы, включенной в пул, и проследить результаты всех произведенных процедур и лабораторных тестов.

**Лабораторные тесты.** Лабораторные тесты должны быть выполнены для каждой донации с определением следующих маркеров:

1. Антитела/антиген против вируса иммунодефицита человека 1 (anti-HIV-1);
  2. Антитела/антиген против вируса иммунодефицита человека 2 (anti-HIV-2);
  3. Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg);
  4. Антитела/антиген против вируса гепатита С (anti-HCV);
- # 5. Маркеры бледной спирохеты;

# 6. Содержание аланинаминотрансферазы (ALT).

Применяемые методы тестирования должны быть достаточно чувствительными, специфичными и утверждены уполномоченными органами. Если какой-либо из данных тестов повторно показывает положительные результаты, то такая плазма не может быть использована.

### ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ПОРЦИЯ ПЛАЗМЫ

Плазма должна быть получена методом, позволяющим наиболее полно удалить клетки и их фрагменты. Плазма, полученная из цельной крови или плазмоферезом, должна быть отделена от клеточных элементов методом, обеспечивающим стерильность продукта. К плазме не добавляют антибактериальные или противогрибковые средства. Контейнер должен соответствовать требованиям к стеклянным контейнерам (3.2.1) или пластмассовым контейнерам для крови и ее компонентов (3.2.3). Контейнер должен быть герметичен для исключения контаминации микроорганизмами.

Если перед замораживанием объединяются две или более дозы, то процесс их объединения должен проводиться с применением стерильных соединяющих приспособлений либо в асептических условиях с использованием контейнеров, которые не были в употреблении.

Плазма, полученная из цельной крови (после отделения от клеточных элементов) или плазмоферезом и предназначенная для выделения лабильных белков, не позже чем через 24 ч после донации должна быть заморожена быстрым охлаждением (# при температуре -30°C или ниже). Процесс замораживания должен быть валидирован таким образом, чтобы температура плазмы при замораживании в течение 12 ч составляла -25°C или ниже.

Плазма, полученная плазмоферезом и предназначенная только для выделения нелабильных белков, не позже чем через 24 ч после донации должна быть заморожена быстрым охлаждением при температуре -20°C или ниже.

Плазма, полученная из цельной крови и предназначенная только для выделения нелабильных в отделенной от клеточных элементов плазме белков, не позже чем через 72 ч после донации должна быть заморожена быстрым охлаждением при температуре -20°C или ниже.

*Приведенное ниже определение общего белка и фактора свертывания крови VIII не означает, что оно должно выполняться для каждой порции плазмы. Эти тесты приводятся как ориентиры для Надлежащей производственной практики (GMP). Испытание по определению фактора свертывания VIII важно для плазмы, предназначенной для изготовления концентратов лабильных белков.*

*Содержание общего белка в порции плазмы зависит от содержания белка в сыроворотке донора и степени разведения в ходе*

донорской процедуры. Если плазма получена от подходящего донора и использована предписанная пропорция раствора антикоагулянта, содержание общего белка составляет не менее 50 г/л. Если объем крови или плазмы меньше регламентированного, то есть происходит большее разведение раствором антикоагулянта, то такую порцию нежелательно присоединять в пул для фракционирования. Целью Надлежащей производственной практики (GMP) является соблюдение предписанных правил для всех донаций.

Сохранность фактора свертывания VIII при донации зависит от процесса забора плазмы и последующего обращения с кровью или плазмой. При надлежащей практике выполнения процедуры активность составляет 0,7 МЕ/мл, но и при меньшей активности в отдельной порции плазмы она может быть использована для получения концентрата фактора свертывания крови. Целью Надлежащей производственной практики является максимальное сохранение лабильных белков.

**Общий белок.** Не менее 50 г/л. Испытание проводят с использованием пула, содержащего не менее 10 порций плазмы. Пул разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* для получения раствора, содержащего 15 мг белка в 2 мл. 2,0 мл полученного раствора помещают в круглодонную центрифужную пробирку, прибавляют 2 мл раствора 75 г/л *натрия молибдата Р* и 2 мл смеси из 1 объема *кислоты серной, свободной от азота, Р* и 30 объемов *воды Р*. Перемешивают, центрифугируют в течение 5 мин, декантируют надосадочную жидкость и извлекают содержимое пробирки на фильтровальную бумагу для высушивания. Определяют азот в полученном остатке методом минерализации серной кислотой (2.5.9). При расчете содержания белка умножают полученное содержание азота на 6,25.

**Фактор свертывания VIII (2.7.4).** Активность не менее 0,7 МЕ/мл. Испытание проводят с использованием пула, содержащего не менее 10 порций плазмы. При необходимости испытуемый образец оттаивают при температуре 37°C. Проводят количественное определение фактора свертывания VIII с использованием стандартной плазмы, калиброванной по Международному Стандарту фактора свертывания VIII в плазме.

#### ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА

Замороженная плазма должна храниться и транспортироваться в условиях, предусматривающих поддержание температуры -20°C и ниже; из-за временных/случайных причин температура хранения может подниматься один или более раз во время хранения и транспортировки; при этом плазма может быть использована для фракционирования, если выполнены все нижеследующие условия:

– общий период времени, в течение которого температура поднималась выше -20°C, не превышал 72 ч;

– температура поднималась выше -15°C не более одного раза;

– температура ни разу не поднималась выше -5°C.

#### ПЛАЗМА, ОБЪЕДИНЕННАЯ В ПУЛ

При производстве лекарственных средств на основе плазмы первый гомогенный пул плазмы (например, после удаления криопреципитата) должен давать отрицательный результат на Hbs-антиген и ВИЧ-антитела при использовании подходящих по чувствительности и специфичности методов.

Кроме этого, пул плазмы должен быть испытан на вирусную РНК гепатита С с использованием валидированного метода амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21). В испытании используют положительный контрольный образец, который содержит 100 МЕ РНК вируса гепатита С, и, для обнаружения ингибиторов, внутренний контрольный образец, который готовят путем прибавлением подходящего маркера к образцу пула плазмы. Испытание считается недействительным, если положительный контрольный образец не реактивен или если результат, полученный с внутренним контрольным образцом, выявит присутствие ингибиторов. Испытуемый образец пула плазмы выдерживает испытание, если в нем не выявляется реактивности вирусной РНК гепатита С.

В качестве положительного контрольного образца может быть использован *БСП вирусной РНК гепатита С для метода амплификации нуклеиновых кислот*.

#### ОПИСАНИЕ

До замораживания — прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость без видимых следов гемолиза, от светло-желтого до зеленого цвета.

#### МАРКИРОВКА

Каждая индивидуальная порция плазмы должна содержать сведения, позволяющие проследить ее происхождение (до конкретно-го донора).

### ПОВИДОН-ЙОД

*Povidonum iodinum*

**POVIDONE, IODINATED**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Повидон-йод представляет собой комплекс йода и повидона, который содержит от 9,0% до 12,0% доступного йода в пересчете на сухое вещество.

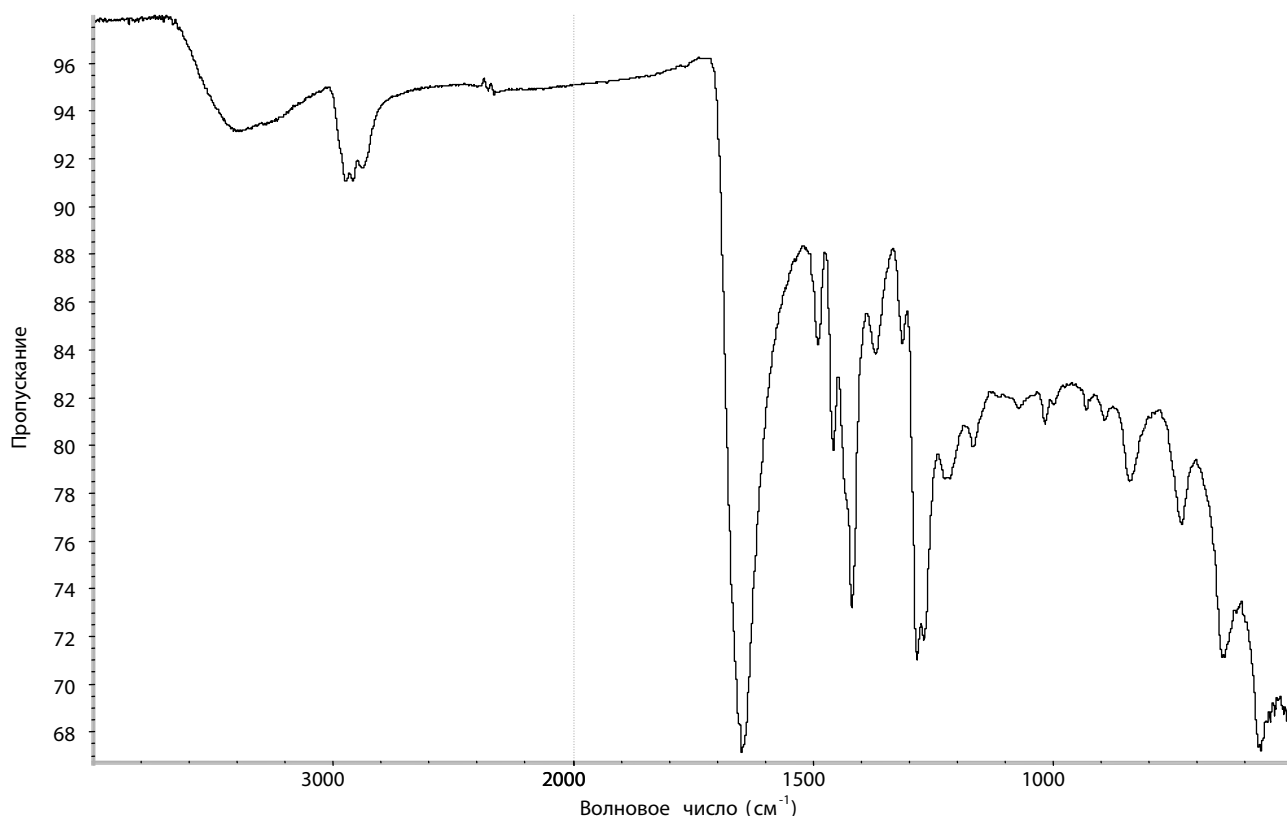


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО повидон-йода.

#### ПРОИЗВОДСТВО

В производстве используют повидон, который выдерживает требования статьи *Повидон*, с содержанием не более 2,0% кислоты муравьиной и не более 8,0% воды.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Аморфный порошок от желтовато-коричневого до красновато-коричневого цвета.

Растворим в воде и в 96% спирте, практически нерастворим в ацетоне.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО повидон-йода # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 1 мл раствора крахмала *P*. Появляется интенсивное синее окрашивание.

**С.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P* и прибавляют по каплям раствор 10 г/л натрия сульфита *P* до исчезновения окраски раствора. Прибавляют 2 мл раствора калия дихромата *P* и 1 мл кислоты хлористоводородной *P*. Образуется осадок светло-коричневого цвета.

#### ИСПЫТАНИЯ

**рН** (2.2.3). От 1,5 до 5,0. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*.

**Йодиды.** Не более 6,0% в пересчете на сухое вещество. 0,500 г испытуемого образ-

ца растворяют в 100 мл воды *P*, прибавляют натрия метабисульфит *P* до исчезновения окраски йода. Прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 10 мл кислоты азотной *P* и 5 мл раствора железа (III) аммония сульфата *P2* и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата соответствует 12,69 мг общего содержания йода. Для расчета содержания йодидов из полученного значения, в пересчете на сухое вещество, вычитают процентное содержание доступного йода, полученное в разделе «Количественное определение».

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 8,0%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Повидон-йод в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 2 проводят методом мембранной фильтрации; на питательные среды № 8 и № 11 — из разведения 1:10.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г испытуемого образца помещают в стеклянную колбу с притертой пробкой, содер-

жашую 150 мл воды *P*, и перемешивают в течение 1 ч. Прибавляют 0,1 мл кислоты уксусной разведенной *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг доступного йода.

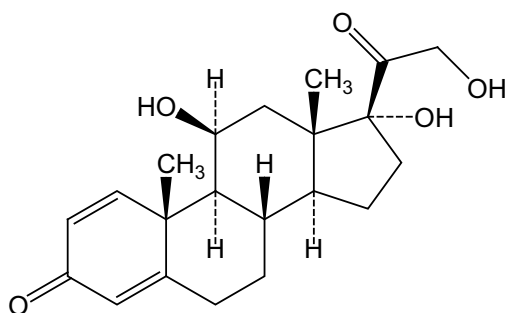
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРЕДНИЗОЛОН

*Prednisolonum*

**PREDNISOLONE**



$C_{21}H_{28}O_5$

М.м. 360,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Преднизолон содержит не менее 97,0% и не более 103,0% 11 $\beta$ ,17,21-тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-диона в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Очень мало растворим в воде, растворим в 96% спирте и в метаноле, умеренно растворим в ацетоне, малорастворим в метиленхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО преднизолонa # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО преднизолонa растворяют по отдельности в минимальном объеме ацетона *P* и выпаривают на водяной бане до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 объема метанола *P* и 9 объемов метиленхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (а).* 20 мг ФСО преднизолонa растворяют в смеси из 1 объема метанола *P* и 9 объемов метиленхлорида *P* и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг ФСО гидрокортизонa растворяют в растворе сравнения (а) и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

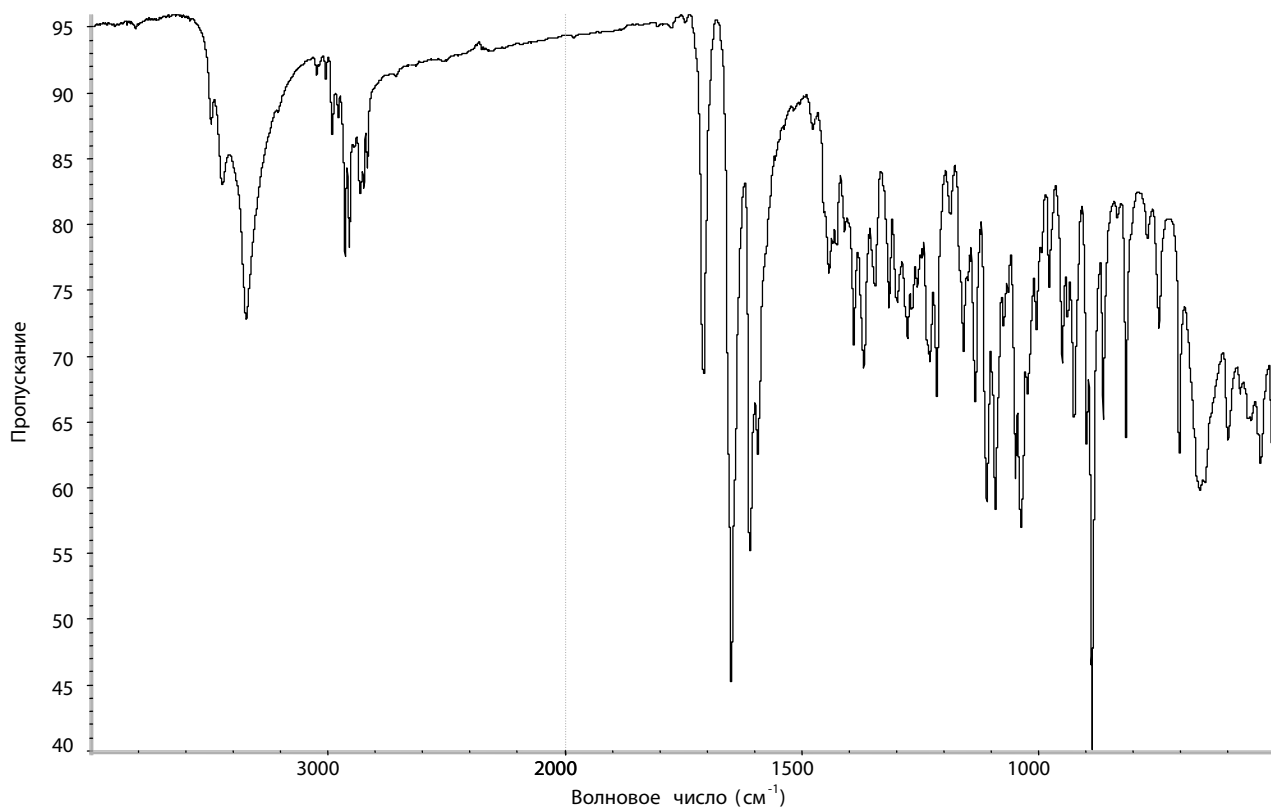


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО преднизолонa.

*Подвижная фаза:* метанол *P* — метиленхлорид *P* (10:90, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление А:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты А:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

*Проявление В:* пластинку опрыскивают спиртовым раствором кислоты серной *P*, нагревают при температуре 120°C в течение 10 мин или до появления пятен и охлаждают. Просматривают хроматограмму при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

*Результаты В:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету при дневном свете, флуоресценции в ультрафиолетовом свете и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

## ИСПЫТАНИЯ

### Удельное оптическое вращение (2.2.7).

От +96 до +102 в пересчете на сухое вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в диоксане *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл тетрагидрофурана *P* и доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 2 мг ФСО преднизолона и 2 мг ФСО гидрокортизона (примесь А) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— температура: 45°C;

— подвижная фаза: смешивают 220 мл тетрагидрофурана *P* и 700 мл воды *P*, выдерживают до установления равновесия, доводят объем раствора водой *P* до объема 1000,0 мл и перемешивают;

— скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

— объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (а) и (b) и смеси растворителей (контрольный опыт);

— время уравнивания: около 30 мин;

— время хроматографирования: 4,5-кратное время удерживания преднизолона.

*Времена удерживания:* преднизолон — около 14 мин; примесь А — около 15,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

— разрешение: не менее 2,2 между пиками преднизолона и примеси А; при необходимости изменяют концентрацию тетрагидрофурана в подвижной фазе.

*Предельное содержание примесей:*

— любая примесь: на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1%), и площадь не более чем одного из таких пиков может превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,5%);

— сумма примесей (не более 2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики, соответствующие пикам контрольного опыта, и пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 1,0%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Преднизолон в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 243,5 нм.

Содержание  $C_{21}H_{28}O_5$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 415.

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

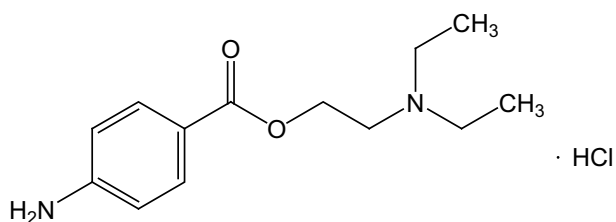
*Специфицированные примеси:* А.

А. Гидрокортизон.

## ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД (# НОВОКАИН)

*Procaini hydrochloridum*

**PROCAINE HYDROCHLORIDE**



$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$

**М.м. 272,8**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прокаина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-диэтиламиноэтил-4-аминобензоата гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, растворим в 96% спирте.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* A, B, E.

*Вторая идентификация:* A, C, D, E, F.

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 154°C до 158°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО прокаина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** К 5 мг испытуемого образца прибавляют 0,5 мл кислоты азотной дымящей P, выпаривают на водяной бане и охлаждают. Остаток растворяют в 5 мл ацетона P. К полученному раствору прибавляют 1 мл 0,1 М раствора калия гидроксида спиртового. Появляется только коричневатое-красное окрашивание.

**D.** К 0,2 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 2 мл воды P и 0,5 мл кислоты серной разведенной P и встряхивают. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора 1 г/л калия перманганата P. Окрашивание сразу же исчезает.

**E.** Испытуемый образец дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

**F.** 1 мл раствора S доводят водой P до объема 100 мл. 2 мл полученного раствора дают реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2; метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

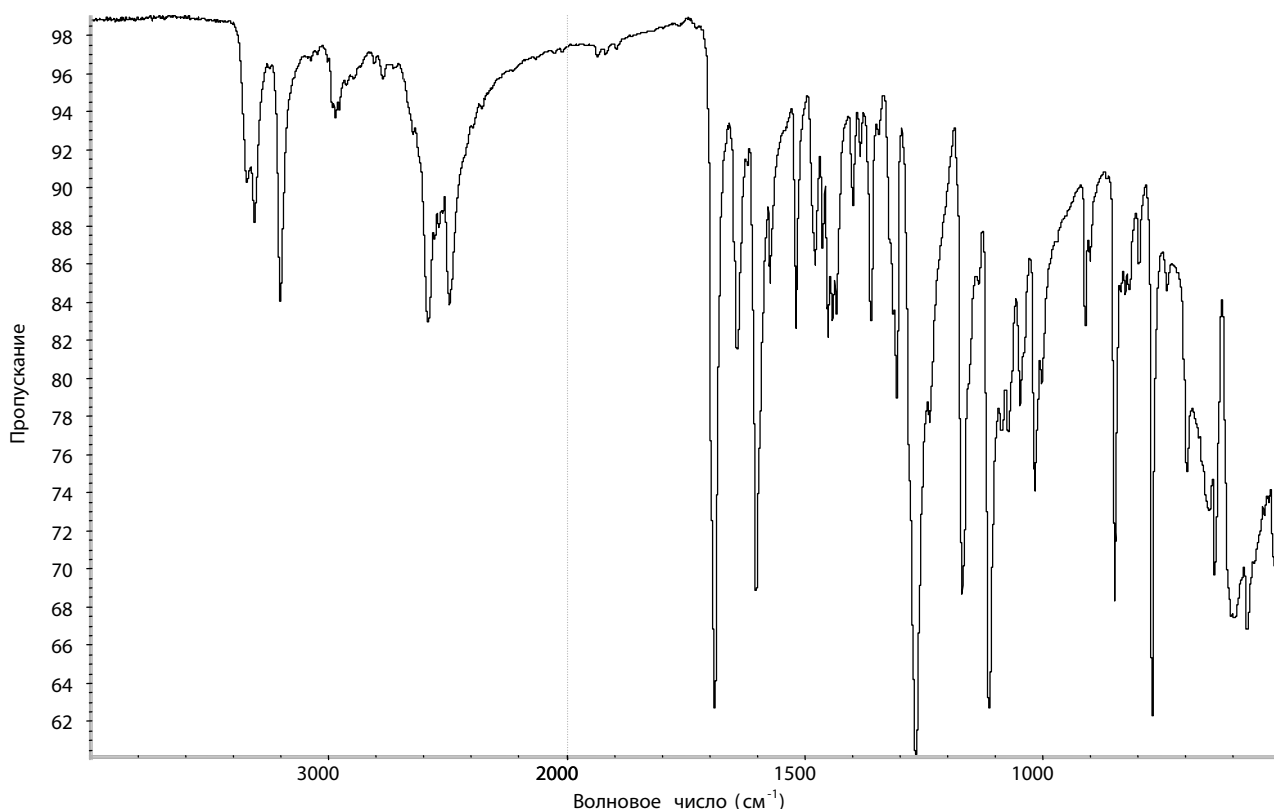


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО прокаина гидрохлорида.



**pH** (2.2.3). От 5,0 до 6,5. 4 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 10 мл.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 50 мг кислоты 4-аминобензойной Р растворяют в воде Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная Р — гексан Р — дибутиловый эфир Р (4:16:80, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора основное пятно остается на линии старта.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод Е). Не более 0,0005% (5 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. Проводят предфильтрацию. 10 мл предфильтрата должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,00 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Прокаина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

0,400 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и проводят определение аминного азота в соединениях, которые содержат первичную ароматическую аминогруппу (2.5.8) (# в каче-

стве индикатора используют раствор нейтрального красного Р (0,1 мл в начале и 0,1 мл в конце титрования) — титруют до перехода окраски раствора от красно-фиолетовой до синей, или раствор трофеолина 00 Р в смеси с метиленовым синим Р (0,2 мл раствора трофеолина 00 Р и 0,1 мл раствора метиленового синего Р) — титруют до перехода окраски от красно-фиолетовой до голубой).

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 27,28 мг C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl.

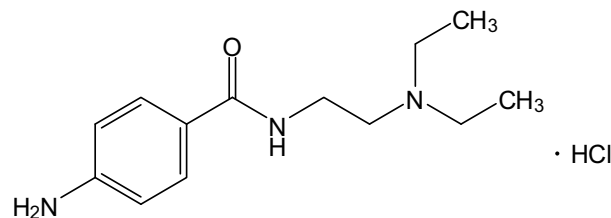
#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### ПРОКАИНАМИДА ГИДРОХЛОРИД (# НОВОКАИНАМИД)

*Procainamidi hydrochloridum*

#### PROCAINAMIDE HYDROCHLORIDE



C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · HCl

М.м. 271,8

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прокаинамида гидрохлорид содержит не менее 98,0% и не более 101,0% 4-амино-N-[2-(диэтиламино)этил]бензамида гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, малорастворим в ацетоне.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* С, D.

*Вторая идентификация:* А, В, D, Е.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 166°C до 170°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

**Испытуемый раствор.** 10,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,1 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл.

**Диапазон длин волн:** от 220 нм до 350 нм.

**Максимум поглощения:** при 273 нм.

**Удельный показатель поглощения в максимуме:** от 580 до 610.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО прокаинамида гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**Д.** 1 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой *P* до объема 5 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

**Е.** 1 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 2 мл. 1 мл полученного раствора дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор *S*.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2; метод *II*). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). От 5,6 до 6,3. Измеряют pH раствора *S*.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 1 мл испытуемого раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 200 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> *P*.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (15:30:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 12 см от линии старта.

**Высушивание:** в потоке холодного воздуха.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Предельное содержание примесей:**

— **любая примесь** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *C*). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,35 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

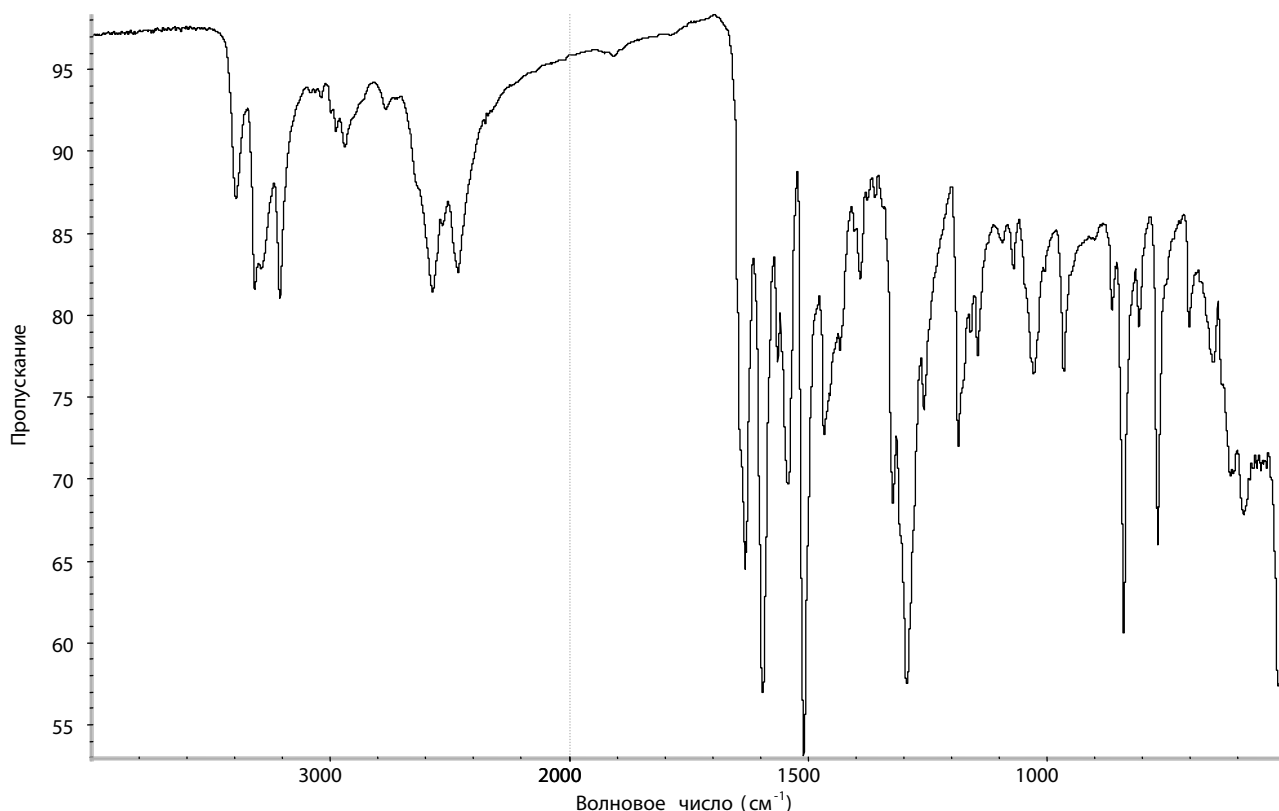


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО прокаинамида гидрохлорида.

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Прокаинамида гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

0,2500 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и проводят определение аминного азота в соединениях, которые содержат первичную ароматическую аминогруппу (2.5.8).

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 27,18 мг  $C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$ .

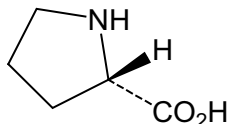
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

### ПРОЛИН

*Prolinum*

**PROLINE**



$C_5H_9NO_2$

М.м. 115,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пролин содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % (S)-пирролидин-2-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО пролина.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора (b) по расположению, цвету и величине соответствует основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -84,0 до -86,0 в пересчете на сухое вещество. 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (a).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (a).** 10 мг ФСО пролина растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (c).** 10 мг ФСО пролина и 10 мг ФСО треонина растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (c):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 5 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03 % (300 ppm). 10 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод В). Не более 0,02 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm  $NH_4$ ) *P*

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку и прибавляют 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*. Полученный раствор трижды встряхивают, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетона Р1* порциями по 10 мл. К объединенным органическим слоям прибавляют 10 мл *воды Р* и встряхивают в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Пролин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 3 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибав-

ляют 30 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором *хлорной кислоты*, используя в качестве индикатора 0,1 мл *раствора нафтолбензеина Р*, до изменения окраски раствора с коричневатой-желтой на зеленую.

1 мл 0,1 М раствора *хлорной кислоты* соответствует 11,51 мг  $C_5H_9NO_2$ .

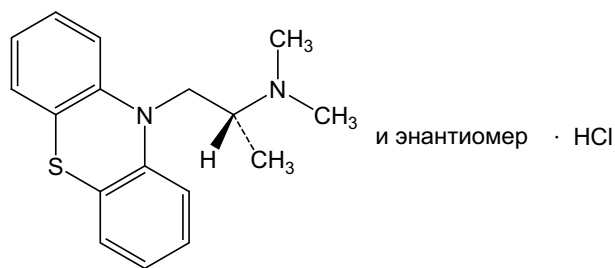
#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### ПРОМЕТАЗИНА ГИДРОХЛОРИД

*Promethazini hydrochloridum*

**PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE**



$C_{17}H_{20}N_2 \cdot HCl$

М.м. 320,9

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прометазина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (2*RS*)-*N,N*-диметил-1-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амин гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

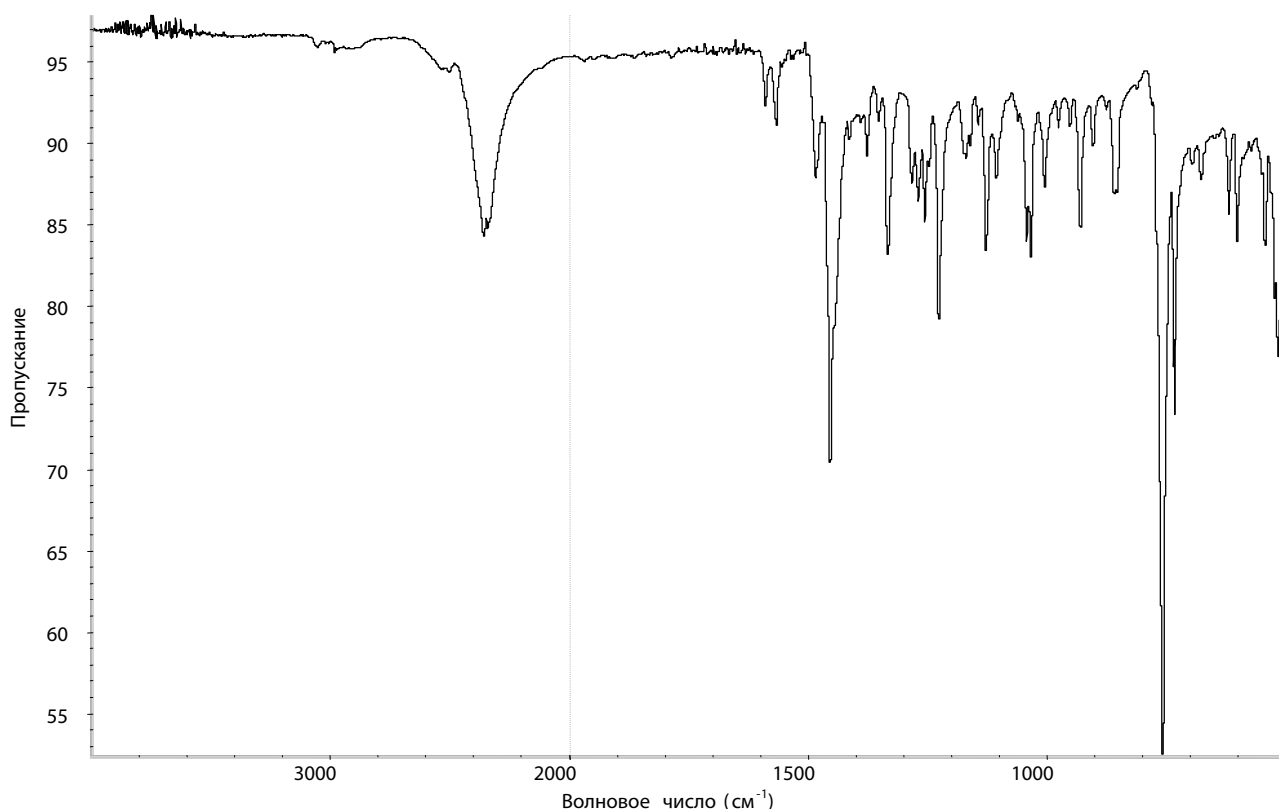


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО прометазина гидрохлорида.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и в метилхлориде.

Температура плавления: около 222°C с разложением.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В, D.

*Вторая идентификация:* В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО прометазина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Идентификация фенотиазинов методом тонкослойной хроматографии (2.3.3). Для приготовления раствора сравнения используют ФСО прометазина гидрохлорида.

**С.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 3 мл воды Р и прибавляют по каплям кислоту азотную Р. Образуется осадок, который быстро растворяется, и получается раствор красного цвета, который переходит в оранжевый и затем в желтый. Полученный раствор нагревают до кипения. Появляется оранжевое окрашивание и образуется осадок оранжево-красного цвета.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (b) на хлориды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**рН** (2.2.3). От 4,0 до 5,0. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Измеряют рН немедленно после приготовления раствора.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытания проводят с защитой от света. Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Смесь растворителей.* Триэтиламин Р — метанол Р (1:1000, об/об).

*Испытуемый раствор.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (a).* 2,5 мг ФСО прометазина для идентификации пиков (содержит примеси А, В и С) растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (c).* 5,0 мг ФСО прометазина примеси D растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, с введенными полярными группами, эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смешивают 20 объемов метанола Р, 30 объемов ацетонитрила Р и 50 объемов раствора 3,4 г/л калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенного до рН 7,0 натрия гидроксидом Р;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания прометазина.

*Идентификация пиков примесей:* идентифицируют пики примесей А, В и С, используя хроматограмму раствора сравнения (a) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО прометазина для идентификации пиков; идентифицируют пик примеси D, используя хроматограмму раствора сравнения (c).

*Относительное удерживание* (по отношению к прометазину; время удерживания — около 18 мин): примесь D — около 0,2; примесь С — около 0,5; примесь В — около 1,4; примесь А — около 1,8.

Пригодность хроматографической системы:

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси В и примеси А на хроматограмме раствора сравнения (a);

– хроматограмма раствора сравнения должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО прометазина для идентификации пиков.

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 0,5):

– примесь В (не более 0,8%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 8-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь С (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь А (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь D (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуе-

мого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С и D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 1,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 12-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод E). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 5 мл ацетона Р, 5 мл буферного раствора pH 3,5 Р и проводят предфильтрацию раствора. Полученный фильтрат должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 5 мл эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Прометазина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием, которое устраняют методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 50 мл 96 % спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

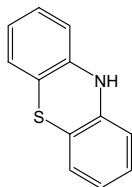
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 32,09 мг  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

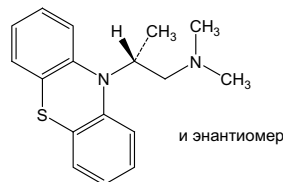
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

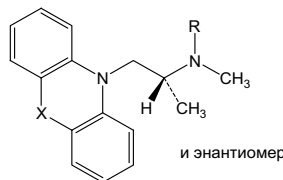
Специфицированные примеси: А, В, С, D.



А. Фенотиазин.



В. (2RS)-N,N-Диметил-2-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амин (изопрометазин).



С. R = H, X = S: (2RS)-N-Метил-1-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амин.

D. R = CH<sub>3</sub>, X = SO: (2RS)-N,N-Диметил-1-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амин S-оксид.

## # ПРОПОЛИС

*Propolis*

### PROPOLIS

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прополис — продукт жизнедеятельности пчел.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Темно-серая масса с зеленоватым или коричневатым оттенком, неоднородная в изломе, с характерным смолистым запахом.

Практически нерастворим в воде, в эфире, в хлороформе, в 96 % спирте и в ацетоне.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 2 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,2 мл раствора свинца (II) ацетата основного Р. Образуется осадок желтого цвета.

**В.** К 2 мл раствора S прибавляют 0,05 г порошка магния Р и, по каплям, 0,5 мл кислоты хлористоводородной концентрированной Р. Появляется красное окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Порошок прополиса.** 10 г испытуемого образца выдерживают в холодильнике при температуре -6°C в течение 10—15 мин и измельчают подходящим способом.

**Раствор S.** К 1,000 г порошка прополиса прибавляют 20,0 мл 96 % спирта Р, перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин и фильтруют через бумажный фильтр. Используют фильтрат.

**Механические примеси.** Не более 15 %. К 1,000 г порошка прополиса (m) прибавляют 50 мл 96 % спирта Р и нагревают до кипения на водяной бане при перемешивании.

Горячую смесь фильтруют через бумажный фильтр, предварительно высушенный до постоянной массы при температуре 50°C ( $m_0$ ). Осадок на фильтре промывают горячим 96 % спиртом  $P$  до тех пор, пока в капле фильтрата, помещенной на предметное стекло, при охлаждении не перестанет появляться белый осадок. Фильтрат используют для испытания «Воск». Фильтр с осадком сушат до постоянной массы при температуре 50°C ( $m_1$ ).

Содержание механических примесей в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(m_1 - m_0) \cdot 100}{m}$$

**Воск.** Не более 20 %. Фильтрат, полученный в испытании «Механические примеси», охлаждают при температуре -5°C. Выделившийся осадок (воск) отфильтровывают через бумажный фильтр, предварительно высушенный до постоянной массы при температуре 50°C ( $m_0$ ). Осадок на фильтре промывают холодным 96 % спиртом  $P$  до тех пор, пока промывной спирт не станет бесцветным. Фильтр с осадком сушат до постоянной массы при температуре 50°C ( $m_1$ ).

Содержание воска в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(m_1 - m_0) \cdot 100}{m},$$

где:

$m$  — масса навески порошка прополиса использованная в испытании «Механические примеси».

**Фенольные соединения.** Не менее 25 % суммы фенольных соединений. К 0,050 г порошка прополиса прибавляют 10 мл 96 % спирта  $P$  и перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 мин. Полученную смесь фильтруют через бумажный фильтр, фильтр промывают 96 % спиртом  $P$  и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом  $P$  до объема 25,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при 290 нм, используя 96 % спирт  $P$  в качестве компенсационного раствора.

Содержание суммы фенольных соединений в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 1250}{m \cdot 510},$$

где:

$A$  — оптическая плотность испытуемого раствора;

$m$  — масса навески порошка прополиса, г;

510 — коэффициент пропорциональности оптической плотности и концентрации суммы фенольных соединений прополиса при длине волны 290 нм.

**Антимикробная активность.** Концентрация испытуемого образца, подавляющая рост тест-микроорганизма: не более 0,08 %.

Антимикробную активность определяют методом последовательных разведений в среде № 1 (2.6.13).

Тест-культуру *Bacillus cereus* NCTC 8035 сохраняют на среде № 1 (2.7.2) в течение 15—30 дней при температуре от 4°C до 10°C, после чего переносят на свежую питательную среду. Культуру можно сохранять и в лиофилизированном состоянии. При применении лиофилизированных культур их высевают в пробирки на жидкую среду № 8 (2.6.13) и инкубируют при температуре (37±1)°C в течение 18—20 ч (рост на среде № 8 — равномерное помутнение с осадком на дне). Со среды № 8 культуру пересевают на среду № 1 (2.7.2) так, чтобы получить изолированные колонии, и инкубируют при температуре (37±1)°C в течение 18—20 ч. По окончании инкубации выросшие колонии просматривают и отбирают типичные: гладкие, круглые, приподнятые с зубчатым краем. В мазке агаровой культуры, окрашенной по Граму, должны наблюдаться палочки с закругленными концами, располагающиеся поодиночке и длинными цепочками, с хорошо выраженной грамположительной окраской.

В первую стерильную коническую колбу вместимостью 100 мл помещают 59 мл расплавленной среды № 1 (2.6.13) при температуре от 80°C до 90°C. Во вторую и третью колбы вместимостью по 100 мл помещают по 30 мл среды № 1 (2.6.13). В первую колбу вносят 1,0 мл раствора  $S$  и быстро перемешивают (концентрация 0,08 %) (разведение 1). 30 мл полученной смеси помещают во вторую колбу и перемешивают (концентрация 0,04 %) (разведение 2). В третью колбу помещают 30 мл смеси из второй колбы и перемешивают (концентрация 0,02 %) (разведение 3). Содержимое каждой колбы разливают по 15 мл в две стерильные чашки Петри диаметром 100 мм. В то же самое время в две стерильные чашки вносят по 15 мл среды № 1 (2.6.13), содержащей 2 % 96 % спирта  $P$  (контрольный опыт).

Тест-микроорганизм (суточная бульонная культура, выросшая на жидкой среде № 1 (2.6.13)) с помощью петли или штампа репликатора наносят на поверхность застывшей и подсушенной среды № 1 (2.6.13), содержащей испытуемый образец и контрольный опыт. Чашки инкубируют при температуре (37±1)°C в течение 18—24 ч. Отмечают последнее разведение с полной видимой задержкой роста тест-микроорганизма, при хорошем росте в контроле.

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Прополис в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 8 проводят из разведения 1:50, на питательные среды № 2 и № 11 — 1:10.

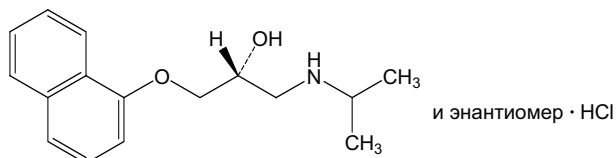
## ХРАНЕНИЕ

При температуре не выше 20°C.

## ПРОПРАНОЛОЛА ГИДРОХЛОРИД (# АНАПРИЛИН)

*Propranololi hydrochloridum*

**PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE**



**C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> · HCl**

**М.м. 295,8**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пропранолола гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (2*RS*)-1-[(1-метилэтил)амино]-3-(нафтален-1-илокси)-пропан-2-ола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.  
Растворим в воде и в 96 % спирте.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: В, D.*

*Вторая идентификация: А, С, D.*

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 163°C до 166°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение: ФСО пропранолола гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.*

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл метанола Р.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО пропранолола гидрохлорида растворяют в 1 мл метанола Р.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака концентрированный Р1 — метанол Р (1:99, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* при температуре от 100°C до 105°C.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида Р и нагревают при температуре от 100°C до 105°C, пока интенсивность пятен не станет максимальной (в течение 10—15 мин).

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее шестого эталона шкалы наиболее подходящего цвета.

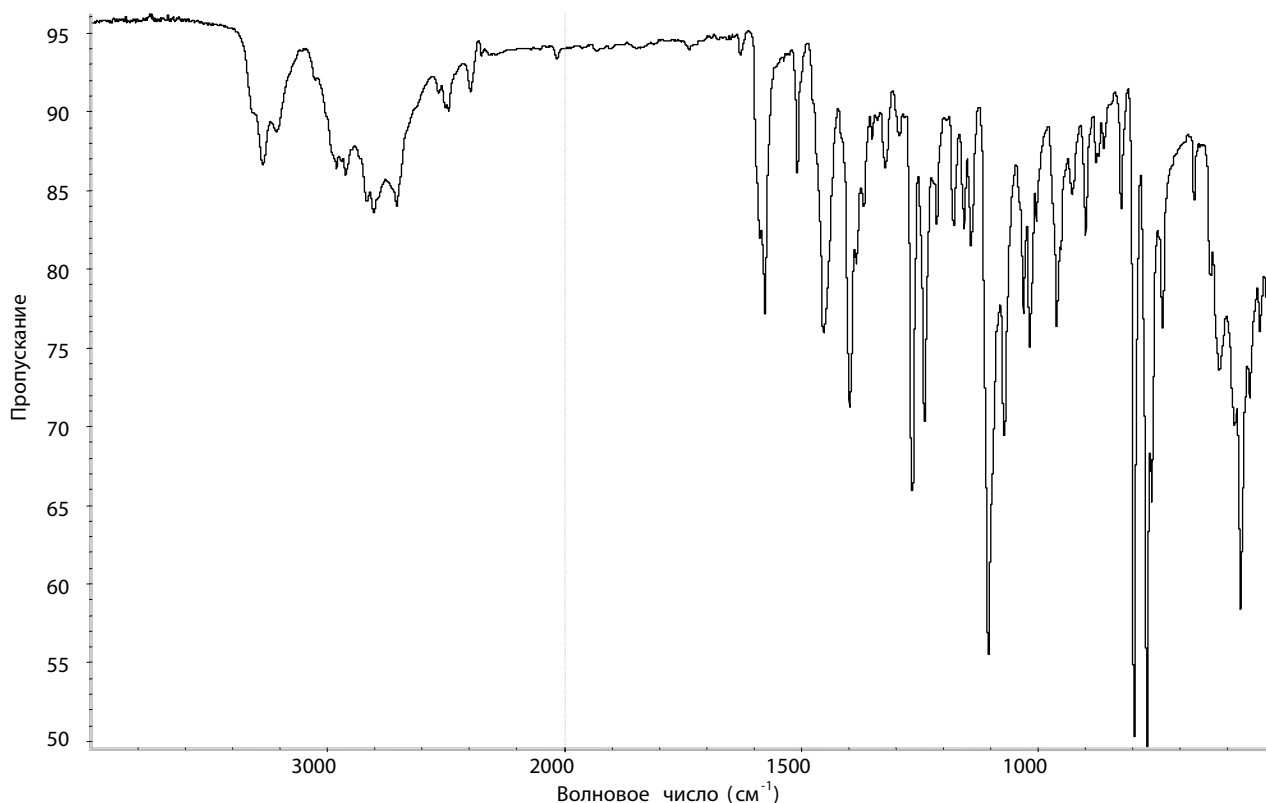


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО пропранолола гидрохлорида.



**Кислотность или щелочность.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, доводят до объема 20 мл этим же растворителем и прибавляют 0,2 мл раствора метилового красного *P*. При прибавлении не более 0,2 мл 0,01 *M* раствора хлористоводородной кислоты должно появиться красное окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 *M* раствора натрия гидроксида должно появиться желтое окрашивание.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО пропранолола для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 1,6 г натрия лаурилсульфата *P* и 0,31 г тетрабутиламмония дигидрофосфата *P* растворяют в смеси из 1 мл кислоты серной *P*, 450 мл воды *P* и 550 мл ацетонитрила *P* и доводят до pH 3,3 раствором натрия гидроксида разведенным *P*;

– скорость подвижной фазы: 1,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 292 нм;

– время установления равновесия: не менее 30 мин;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 7-кратное время удерживания пропранолола.

**Идентификация пиков примесей:** для идентификации примеси А используют хроматограмму, прилагаемую к ФСО пропранолола для проверки пригодности хроматографической системы.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разделение между пиками примеси А и пропранолола до базовой линии.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,4%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна

превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод В).** Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из воды *P* и метанола *P* (15:85, об/об) и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), приготовленного разведением эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) *P* смесью из воды *P* и метанола *P* (15:85, об/об).

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Пропранолола гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

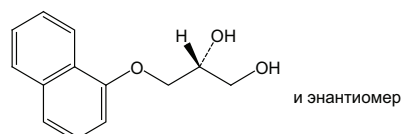
0,250 г испытуемого образца растворяют в 25 мл 96% спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 29,58 мг  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ .

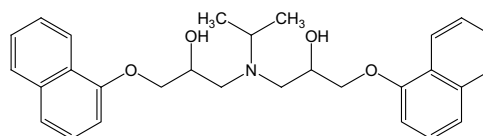
## # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

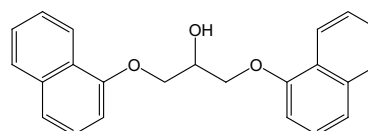
## ПРИМЕСИ



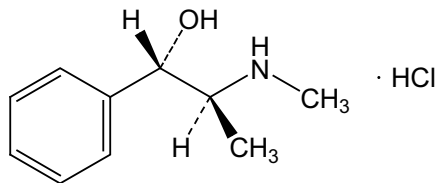
А. (2*RS*)-3-(Нафтаден-1-илокси)пропан-1,2-диол (производное диола).



В. 1,1'-[(1-Метилэтил)имино]бис[3-(нафтаден-1-илокси)пропан-2-ол] (производное третичного амина).



С. 1,3-Бис(нафтаден-1-илокси)пропан-2-ол (производное бис-эфира).

**ПСЕВДОЭФЕДРИНА ГИДРОХЛОРИД***Pseudoephedrini hydrochloridum***PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE****C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO · HCl****М.м. 201,7****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Псевдоэфедрина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде и в 96% спирте, умеренно растворим в метиленхлориде.

Температура плавления: около 184°C.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: A, B, D.

Вторая идентификация: A, C, D.

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО псевдоэфедрина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1. С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 20 мг ФСО псевдоэфедрина гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 10 мг ФСО эфедрина гидрохлорида растворяют в растворе сравнения (а) и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля.

Подвижная фаза: метиленхлорид *P* — раствор аммиака концентрированный *P* — 2-пропанол *P* (5:15:80, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и нагревают при температуре 110°C в течение 5 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

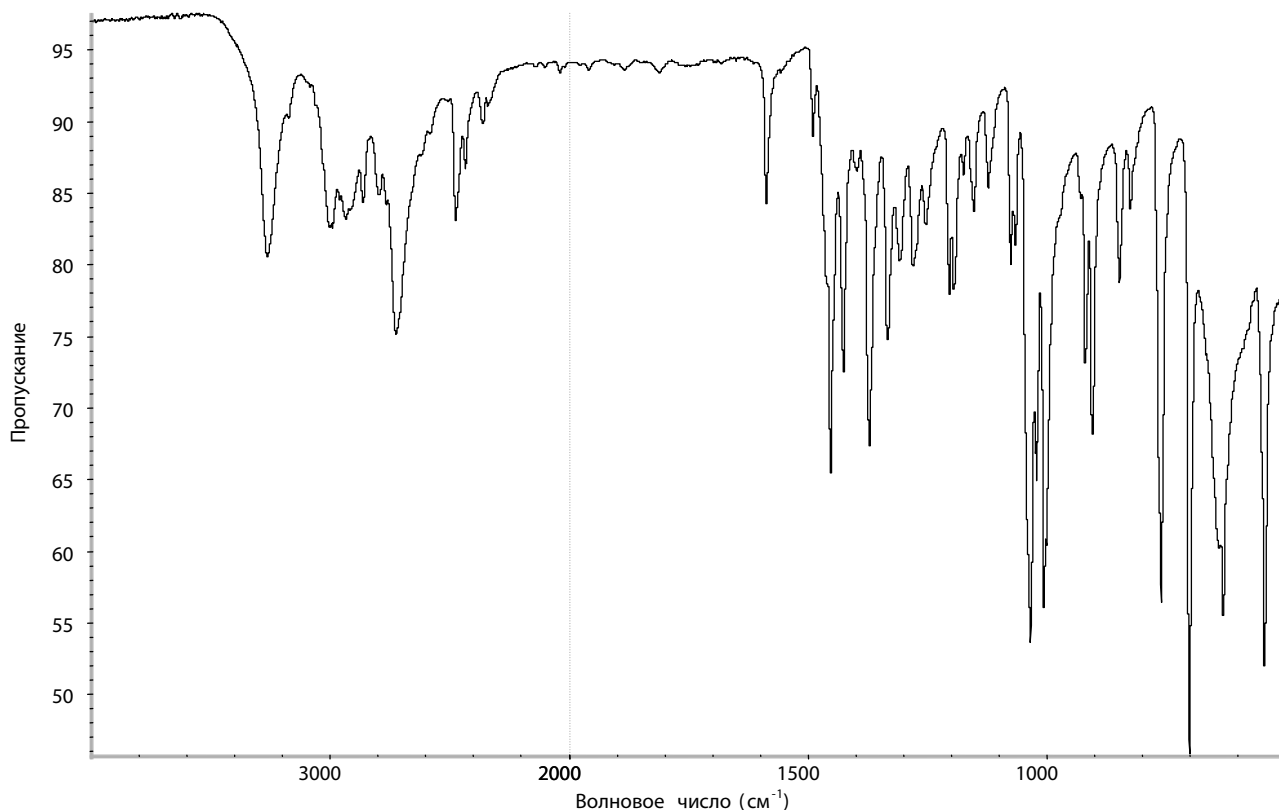


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО псевдоэфедрина гидрохлорида.

**D.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** 2 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 10 мл, прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного *P* и 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,2 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +61,0 до +62,5 в пересчете на сухое вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 20,0 мг ФСО эфедрина гидрохлорида (примесь А) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10 мг ФСО эфедрина гидрохлорида (примесь А) растворяют в 5 мл испытуемого раствора и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем фенилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: метанол *P* — раствор 11,6 г/л аммония ацетата *P*, предварительно доведенный до pH 4,0 кислотой уксусной ледяной *P*, (6:94, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 257 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания псевдоэфедрина.

**Относительное удерживание** (по отношению к псевдоэфедрину; время удержива-

ния — около 18 мин): примесь А — около 0,9.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками эфедрина и псевдоэфедрина; при необходимости уменьшают концентрацию метанола в подвижной фазе.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– любая другая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей, кроме примеси А (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14 метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Псевдоэфедрина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,170 г испытуемого образца растворяют в 30 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

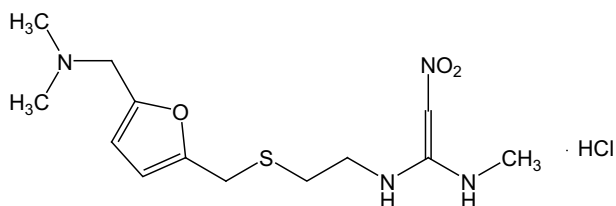
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,17 мг  $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** А.  
А. Эфедрин.

**РАНИТИДИНА ГИДРОХЛОРИД***Ranitidini hydrochloridum***RANITIDINE HYDROCHLORIDE** $C_{13}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$ 

М.м. 350,9

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Ранитидина гидрохлорид содержит не менее 98,5% и не более 101,5% *N*-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-*N'*-метил-2-нитроэтен-1,1-диамина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или бледно-желтый кристаллический порошок

Легкорастворим в воде, умеренно растворим или малорастворим в этаноле, очень мало растворим в метиленхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО ранитидина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то 10 мг испытуемого образца и 10 мг ФСО ранитидина гидрохлорида растворяют по отдельности в 0,5 мл метанола *P* в агатовой ступке, выпаривают досуха в потоке азота *P* и сушат в вакууме в течение 30 мин. К полученному остатку прибавляют 3 капли вазелинового масла *P*, растирают до тех пор, пока смеси не станут молочно-белыми. Полученные смеси помещают между двумя пластинками, прозрачными для инфракрасного излучения, и снимают новые спектры.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>5</sub>.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,0. Измеряют pH раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Буферный раствор.** 6,8 г калия дигидрофосфата *P* растворяют в 950 мл воды *P*, раствором натрия гидроксида концентрированным *P* доводят до pH 7,1. Полученный раствор доводят водой *P* до объема 1000 мл.

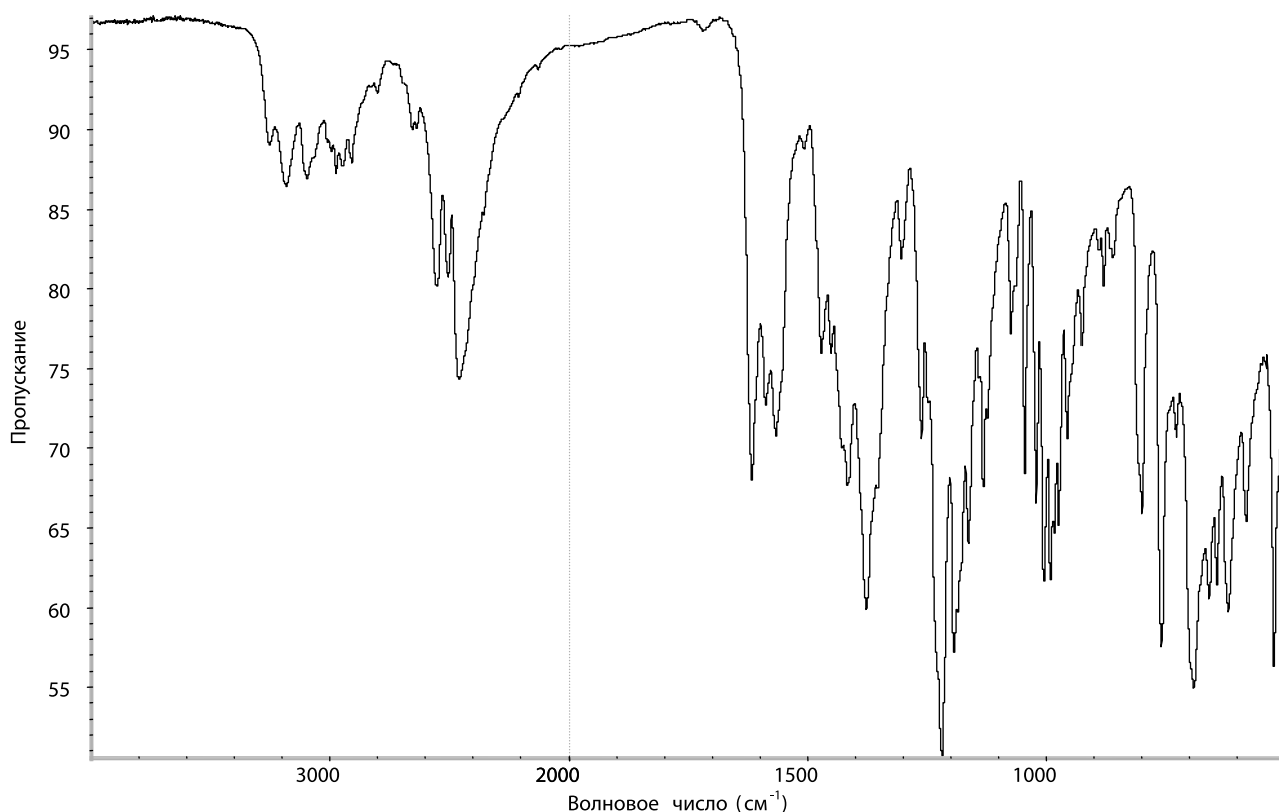


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ранитидина гидрохлорида.

**Испытуемый раствор.** 13 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 6,5 мг ФСО ранитидина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, D и H) растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** Содержимое флакона с ФСО ранитидина примеси J (0,25 мкг) растворяют в 1 мл испытуемого раствора.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,1 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная аморфным органосиликатным полимером аморфным октадецилсилильным Р с размером частиц 3,5 мкм;

– температура: 35°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил Р — буферный раствор (2:98, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р — буферный раствор (22:78, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—10	100 → 0	0 → 100
10—15	0	100
15—16	0 → 100	100 → 0
16—20	100	0

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (b) и (с) и подвижной фазы А (контрольный опыт).

**Относительное удерживание** (по отношению к ранитидину; время удерживания — около 6,8 мин): примесь Н — около 0,1; примесь G — около 0,2; примесь F — около 0,4; примесь В — около 0,5; примесь С — около 0,6; примесь Е — около 0,7; примесь D — около 0,8; примесь J — около 0,9; примесь I — около 1,3; примесь А — около 1,7.

**Пригодность хроматографической системы:**

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси J и ранитидина на хроматограмме раствора сравнения (с);

– хроматограмма раствора сравнения (а) должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО ранитидина для проверки пригодности хроматографической системы;

– на хроматограмме контрольного опыта не должен обнаруживаться пик с относительным временем удерживания, соответствующим вре-

мени удерживания пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примеси J умножают площадь соответствующего пика на 2):

– примесь А (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примеси В, С, D, E, F, G, H, I, J (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В, С, D, E, F, G, H, I и J, не должны превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E, F, G, H, I и J, не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей, кроме примеси А (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного опыта, и пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,75%. 1,000 г испытуемого образца сушат в глубоком вакууме при температуре 60°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ранитидина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,280 г испытуемого образца растворяют в 35 мл воды Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 35,09 мг  $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ .

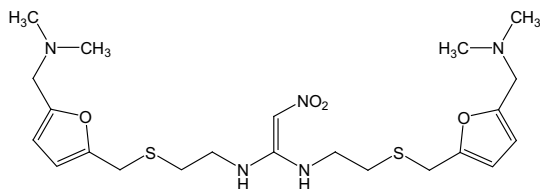
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

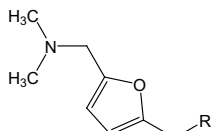
## ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F, G, H, I, J.*

*Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): К.*



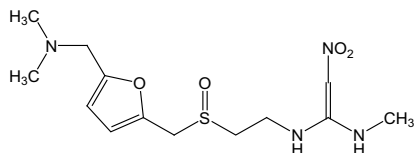
**А.** *N,N'*-Бис[2-[[[5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-2-нитроэтен-1,1-диамин.



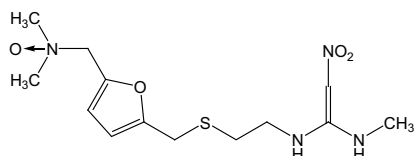
**В.**  $R = S-CH_2-CH_2-NH_2$ : 2-[[[5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этанамин.

**D.**  $R = S-CH_2-CH_2-NH-CO-CH_2-NO_2$ : *N*-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-2-нитроацетамид.

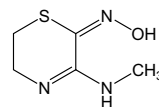
**F.**  $R = OH$ : [5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метанол.



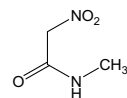
**С.** *N*-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-*N'*-метил-2-нитроэтен-1,1-диамин.



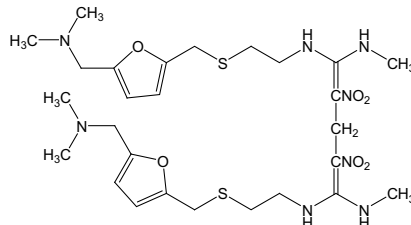
**Е.** *N*-[2-[[[5-[(диметилоксидамино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-*N'*-метил-2-нитроэтен-1,1-диамин;



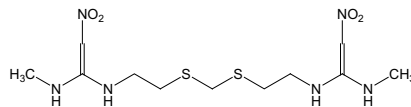
**G.** 3-(Метиламино)-5,6-дигидро-2H-1,4-тиазин-2-он-оксим.



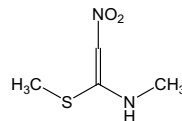
**H.** *N*-Метил-2-нитроацетамид.



**I.** 2,2'-Метиленбис[N-[21-[[[5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-*N'*-метил-2-нитроэтилен-1,1-диамин].



**J.** 1,1'-*N*-[Метиленбис(сульфандиилэтилен)]бис(*N'*-метил-2-нитроэтилен-1,1-диамин).

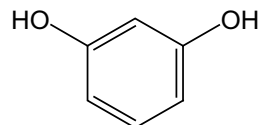


**K.** *N*-Метил-1-метилтио-2-нитроэтенамин.

## РЕЗОРЦИН

*Resocinolum*

**RESORCINOL**



$C_6H_6O_2$

**М.м. 110,1**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Резорцин содержит не менее 98,5% и не более 101,0% бензол-1,3-диола в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветный или светло-розовато-серый кристаллический порошок либо кристаллы. При воздействии света и воздуха краснеет.

Очень легко растворим в воде и в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 109°C до 112°C.

**В.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 1 мл воды *P*, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P*, 0,1 мл хлороформа *P*, нагревают и охлаждают. Появляется интенсивное темно-красное окрашивание. Прибавляют небольшой избыток хлористоводородной кислоты *P*. Появляется бледно-желтое окрашивание.

**С.** 10 мг мелкоизмельченного испытуемого образца тщательно перемешивают с 10 мг мелкоизмельченного калия гидрофталата *P* и нагревают над открытым пламенем до появления оранжево-желтого окрашивания. Охлаждают, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*, 10 мл воды *P* и встряхивают до растворения. Полученный раствор имеет интенсивную зеленую флуоресценцию.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона  $V(K)_5$  или  $R(Kr)_5$  и должна оставаться таковой после нагревания на водяной бане в течение 5 мин.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора бромфенолового синего *P2*. При прибавлении не более 0,05 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной или 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 0,1 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 20 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля G *P*.

**Подвижная фаза:** этилацетат *P* — гексан *P* (40:60, об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 2 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе в течение 15 мин.

**Проявление:** пластинку выдерживают в парах йода.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Пирокатехин.** К 2 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора аммония молибдата *P2* и перемешивают. Желтая окраска полученного

раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора, приготовленного таким же образом и в то же самое время с использованием 2 мл раствора 0,1 г/л пирокатехина *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,00 г измельченного испытуемого образца сушат в эксикаторе в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Резорцин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора помещают в колбу со шлифом, прибавляют 1,0 г калия бромида *P*, 50,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата, 15 мл хлороформа *P*, 15,0 мл кислоты хлористоводородной *P1*, закрывают пробкой, встряхивают и выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин при периодическом встряхивании. Прибавляют 10 мл раствора 100 г/л калия йодида *P*, тщательно встряхивают, выдерживают в течение 5 мин и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 1,835 мг  $C_6H_6O_2$ .

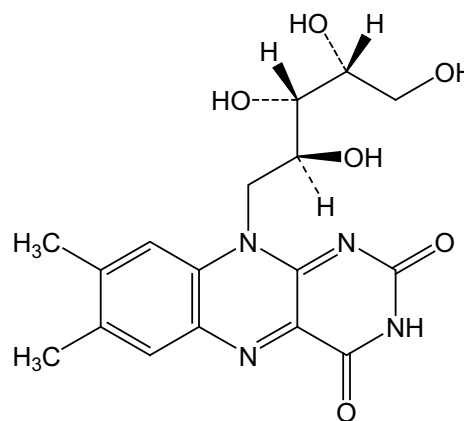
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### РИБОФЛАВИН (# ВИТАМИН B<sub>2</sub>)

*Riboflavinum*

**RIBOFLAVIN**



$C_{17}H_{20}N_4O_6$

М.м. 376,4

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рибофлавин содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % 7,8-диметил-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]бензо[*g*]птеридин-2,4-(3*H*,10*H*)-диона в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

Растворы неустойчивы при хранении на свету, особенно в присутствии щелочи.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Люмифлавин». Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора (а) по расположению и размеру соответствует основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** 1 мг испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *Р*. Раствор в проходящем свете имеет бледное зеленовато-желтое окрашивание, а в отраженном свете — интенсивную желто-оранжевую флуоресценцию, которая исчезает при прибавлении минеральных кислот и щелочей.

## ИСПЫТАНИЯ

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -115 до -135 в пересчете на сухое вещество. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,05 *М* растворе натрия гидроксида, свободном от карбонатов, и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. Оптическое вращение измеряют в течение 30 мин после приготовления раствора.

**Оптическая плотность** (2.2.25). К 10 мл испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, прибавляют 10 мл воды *Р*. Снимают спектр поглощения полученного раствора. Спектр поглощения имеет четыре максимума: при 223 нм, 267 нм, 373 нм и 444 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при 373 нм к оптической плотности в максимуме при 267 нм составляет от 0,31 до 0,33; отношение оптической плотности в максимуме при 444 нм к оптической плотности в максимуме при 267 нм — от 0,36 до 0,39.

**Люмифлавин.** Не более 0,025 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 25 мг испытуемого образца суспендируют в 10 мл воды *Р*, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют для удаления не растворившихся частиц.

**Испытуемый раствор (b).** 25 мг испытуемого образца суспендируют в 10,0 мл метиленхлорида *Р*, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют для удаления не растворившихся частиц.

**Раствор сравнения (а).** 25 мг ФСО рибофлавина суспендируют в 10 мл воды *Р*, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют для удаления не растворившихся частиц.

**Раствор сравнения (b).** 25 мг люмифлавина *Р* растворяют в метиленхлориде *Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом *Р* до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 2,5 мл раствора сравнения (b) доводят метиленхлоридом *Р* до объема 100,0 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Р* (2—10 мкм).

**Подвижная фаза:** вода *Р*.

**Наносимый объем пробы:** наносят пробы в указанном порядке и сушат в потоке холодного воздуха после каждого нанесения:

- нанесение 1: 2 мкл метиленхлорида *Р*, затем 2 мкл испытуемого раствора (а);
- нанесение 2: 2 мкл метиленхлорида *Р*, затем 2 мкл раствора сравнения (а);
- нанесение 3: 2 мкл раствора сравнения (b), затем 2 мкл раствора сравнения (а);
- нанесение 4: 10 мкл испытуемого раствора (b);
- нанесение 5: 10 мкл раствора сравнения (с).

**Фронт подвижной фазы:** не менее 6 см от линии старта.

**Высушивание:** в потоке холодного воздуха.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Пригодность хроматографической системы:**

– на хроматограмме, полученной при нанесении 3, должны обнаруживаться два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примеси:**

– люмифлавин: на хроматограмме испытуемого раствора (b) любое пятно, соответствующее люмифлавину, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (с).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из остатка, полученного в испытании «Потеря в массе при высушивании».

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Рибофлавин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.



## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание проводят с защитой от света.

**Испытуемый раствор.** 65,0 мг испытуемого образца помещают в мерную колбу из темного стекла вместимостью 500 мл, суспендируют в 5 мл воды *P* до полного увлажнения пробы и растворяют в 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*. Сразу после растворения прибавляют 100 мл воды *P*, 2,5 мл кислоты уксусной ледяной *P* и доводят водой *P* до объема 500,0 мл. 20,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу из темного стекла вместимостью 200 мл, прибавляют 3,5 мл раствора 14 г/л натрия ацетата *P* и доводят водой *P* до объема 200,0 мл.

**Компенсационный раствор.** Вода *P*.

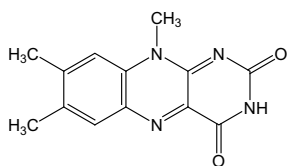
Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора в максимуме при 444 нм.

Содержание  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  рассчитывают с использованием удельного показателя поглощения, равного 328.

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

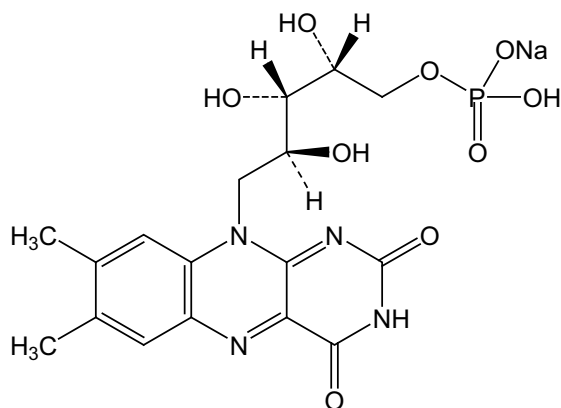


А. 7,8,10-Триметилбензо[*ghi*]птеридин-2,4(3*H*,10*H*)-дион (люмифлавин).

## РИБОФЛАВИНА НАТРИЯ ФОСФАТ

*Riboflavini natrii phosphas*

**RIBOFLAVIN SODIUM PHOSPHATE**



$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$

М.м. 478,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рибофлавина натрия фосфат представляет собой смесь, содержащую в качестве основно-

го компонента 5'-(натрия гидрофосфат), а также другие рибофлавина натрия монофосфаты. Содержит не менее 73,0% и не более 79,0% рибофлавина ( $C_{17}H_{20}N_4O_6$ ; М.м. 376,4) в пересчете на сухое вещество. Содержит различное количество воды.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Растворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в фосфатном буферном растворе pH 7,0 *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят фосфатным буферным раствором pH 7,0 *P* до объема 100,0 мл. Спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 230 нм до 350 нм имеет максимум при 266 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме: от 580 до 640.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора основной пик по расположению и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (b).

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в растворе натрия гидроксида разведенного *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора выдерживают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм в течение 5 мин, прибавляют кислоту уксусную *P* до кислой реакции среды по бумаге лакмусовой синей *P* и встряхивают с 2 мл метиленхлорида *P*. Нижний слой флуоресцирует желтым светом.

**Д.** К 0,5 г испытуемого образца прибавляют 10 мл кислоты азотной *P* и выпаривают смесь на водяной бане досуха. Полученный остаток сжигают до белого цвета, растворяют в 5 мл воды *P* и фильтруют. Фильтрат дает реакцию (а) на натрий и реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**pH** (2.2.3). От 5,0 до 6,5. 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +38,0 до +43,0 в пересчете на сухое вещество. 0,300 г испытуемого образца растворяют в 18,2 мл кислоты хлористоводородной *P*1 и доводят объем раствора водой *P* до 25,0 мл.

**Люмифлавин.** К 35 мг испытуемого образца прибавляют 10 мл метиленхлорида *P*,

перемешивают в течение 5 мин и фильтруют. Окраска полученного фильтрата должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub> (2.2.2, метод II).

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят с защитой от яркого света.

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды Р и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 8,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 60 мг ФСО рибофлавина растворяют в 1 мл кислоты хлористоводородной Р и доводят водой Р до объема 250,0 мл. 4,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 0,100 г ФСО рибофлавина натрия фосфата растворяют в 50 мл воды Р и доводят объем подвижной фазой до 100,0 мл. 8,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: метанол Р — раствор 7,35 г/л калия дигидрофосфата Р (150:850, об/об);

- скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 266 нм;

- объем вводимой пробы: 100 мкл;

- время хроматографирования: до полного выхода пика рибофлавина.

**Относительное удерживание** (по отношению к рибофлавина 5'-монофосфату; время удерживания — около 20 мин): рибофлавина 3',4'-дифосфат — около 0,2; рибофлавина 3',5'-дифосфат — около 0,3; рибофлавина 4',5'-дифосфат — около 0,5; рибофлавина 3'-монофосфат — около 0,7; рибофлавина 4'-монофосфат — около 0,9; рибофлавина 5'-монофосфат — около 1; рибофлавина — около 2.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

- разрешение: не менее 1,5 между пиком рибофлавина 4'-монофосфата и пиком рибофлавина 5'-монофосфата.

Содержание свободного рибофлавина и рибофлавина в форме дифосфатов рассчитывают в процентах исходя из площадей пиков на хроматограмме испытуемого раствора и количества свободного рибофлавина в растворе сравнения (а).

Содержание свободного рибофлавина должно быть не более 6,0 % в пересчете на сухое вещество.

Содержание рибофлавина в форме дифосфатов должно быть не более 6,0 % в пересчете на сухое вещество.

**Неорганические фосфаты.** Не более 1,5 %.

**Испытуемый раствор.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 10 мл воды Р, 5 мл забуференного раствора меди сульфата рН 4,0 Р, 2 мл раствора 30 г/л аммония молибдата Р, 1 мл свежеприготовленного раствора, содержащего 20 г/л 4-метиламинофенола сульфата Р и 50 г/л натрия метабисульфита Р, прибавляют 1 мл 3 % (об/об) раствора кислоты хлорной Р и доводят водой Р до объема 25,0 мл.

**Раствор сравнения.** К 15 мл эталонного раствора фосфата (5 ppm PO<sub>4</sub>) Р прибавляют 5 мл забуференного раствора меди сульфата рН 4,0 Р, 2 мл раствора 30 г/л аммония молибдата Р, 1 мл свежеприготовленного раствора, содержащего 20 г/л 4-метиламинофенола сульфата Р и 50 г/л натрия метабисульфита Р, прибавляют 1 мл 3 % (об/об) раствора кислоты хлорной Р и доводят водой Р до объема 25,0 мл.

**Компенсационный раствор.** Готовят аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого образца.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения при длине волны 800 нм не более чем через 15 мин после приготовления. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод А).** Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца помещают в кварцевый тигель, прибавляют 2 мл кислоты азотной Р, по каплям 0,25 мл кислоты серной Р, осторожно нагревают до появления белых паров и прокаливают. Охлажденный остаток дважды экстрагируют кислотой хлористоводородной Р порциями по 2 мл и полученное извлечение упаривают на водяной бане до сухого остатка. Полученный остаток растворяют в 2 мл кислоты уксусной разведенной Р и доводят объем раствора водой Р до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 8,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100 °С до 105 °С и давлении не более 0,7 кПа в течение 5 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый

образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Рибофлавина натрия фосфат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:20, на питательные среды № 8 и № 11 — из разведения 1:10, на питательную среду № 2 — методом мембранной фильтрации, отмывая фильтр шестью порциями по 100 мл подходящего стерильного растворителя.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание проводят с защитой от яркого света.

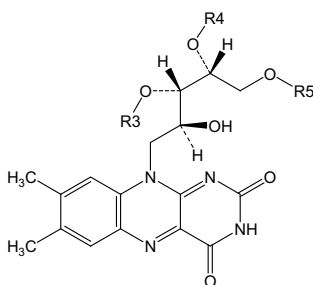
0,100 г испытуемого образца растворяют в 150 мл воды *P*, прибавляют 2 мл кислоты уксусной ледяной *P* и доводят водой *P* до объема 1000,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 3,5 мл раствора 14 г/л натрия ацетата *P* и доводят водой *P* объема 50,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при 444 нм.

Содержание  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 328.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

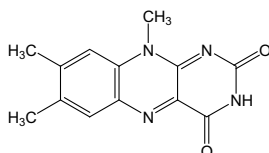


A.  $R_3 = R_4 = PO_3H_2$ ,  $R_5 = H$ : Рибофлавин-3',4'-дифосфат.

B.  $R_3 = R_5 = PO_3H_2$ ,  $R_4 = H$ : Рибофлавин-3',5'-дифосфат.

C.  $R_3 = H$ ,  $R_4 = R_5 = PO_3H_2$ : Рибофлавин-4',5'-дифосфат.

D.  $R_3 = R_4 = R_5 = H$ : Рибофлавин.

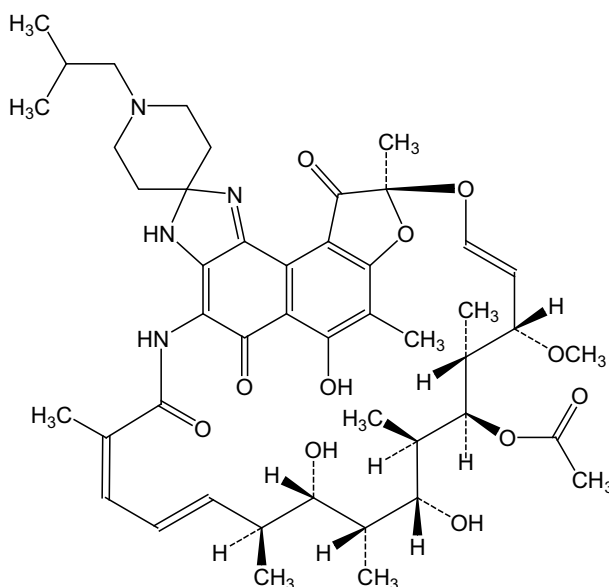


E. 7,8,10-Триметилбензо[*g*]птеридин-2,4(3*H*,10*H*)-дион (люмифлавин).

## РИФАБУТИН

*Rifabutinum*

**RIFABUTIN**



$C_{46}H_{62}N_4O_{11}$

М.м. 847

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рифабутин содержит не менее 96,0% и не более 102,0% (9*S*,12*E*,14*S*,15*R*,16*S*,17*R*,18*R*,19*R*,20*S*,21*S*,22*E*,24*Z*)-6,18,20-тригидрокси-14-метокси-7,9,15,17,19,21,25-гептаметил-1'-(2-метилпропил)-5,10,26-триоксо-3,5,9,10-тетрагидроспиро[9,4-(эпоксипентадека[1,11,13]триенимино)-2*H*-фуоро[2',3':7,8]-нафто[1,2-*d*]имидазол-2,4'-пиперидин]-16-илацетата в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Аморфный порошок розовато-фиолетового цвета.

Малорастворим в воде, растворим в метаноле, малорастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО рифабутина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**B.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора соответствует по времени удерживания и величине основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Примесь A.** Не более 0,3%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метилхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения.** 10 мг ФСО рифабутина примеси А растворяют в смеси из равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей. 3 мл полученного раствора доводят смесью из равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р до объема 100 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

**Подвижная фаза:** ацетон Р — эфир петролейный Р (23:77, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку выдерживают в парах йода в течение 5 мин, опрыскивают раствором калия йодида и крахмала Р и выдерживают в течение 5 мин.

**Предельное содержание примесей:**

— **примесь А:** на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее примеси А, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 50,0 мг ФСО рифабутин растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 10 мг ФСО рифабутин растворяют в 2 мл метанола Р, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и выдерживают в течение около 4 мин. Прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и доводят подвижной фазой до объема 50 мл.

**Условия хроматографирования:**

— **колонка** длиной 0,110 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

— **подвижная фаза:** смесь из равных объемов ацетонитрила Р и раствора 13,6 г/л калия дигидрофосфата Р, доведенного до pH 6,5 раствором натрия гидроксида разведенным Р;

— **скорость подвижной фазы:** 1 мл/мин;

— **спектрофотометрический детектор,** длина волны 254 нм;

— **объем вводимой пробы:** 20 мкл;

— **время хроматографирования:** 2,5-кратное время удерживания рифабутин.

**Относительное удерживание** (по отношению к рифабутину; время удерживания — около 9 мин): примесь Е — около 0,5; примесь В — около 0,6; примесь D — около 0,9; примесь С — около 1,3.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

— **разрешение:** не менее 2,0 между вторым пиком из трех пиков продуктов распада и пиком рифабутин.

**Предельное содержание примесей:**

— **любая примесь:** на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме

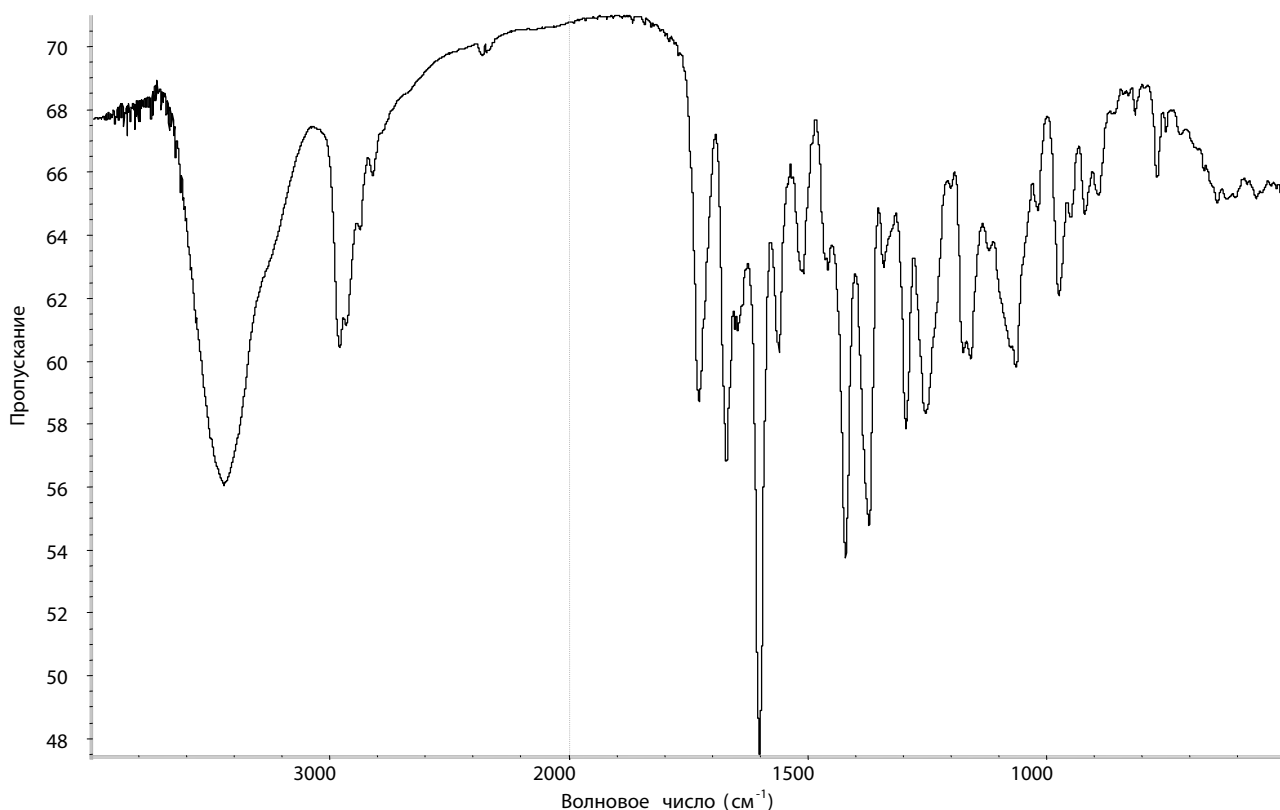


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО рифабутин в дисках с калия бромидом Р.

пика рифабутина, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1,0%), и только один из таких пиков может иметь площадь более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,5%);

– *сумма примесей* (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме пика рифабутина, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики, площадь которого менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Вода** (2.5.12). Не более 2,5%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,3%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Рифабутин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

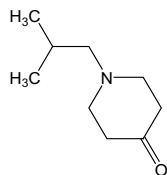
#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как описано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

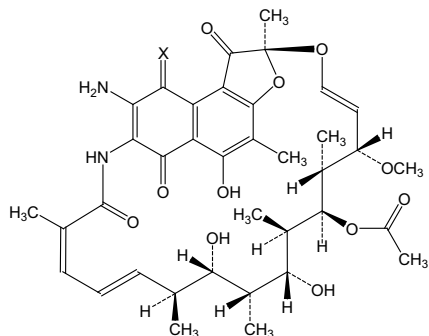
**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание рифабутина рассчитывают в процентах.

#### ПРИМЕСИ

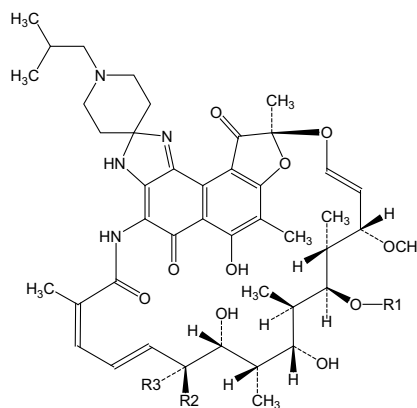


A. 1-(2-Метилпропил)пиперидин-4-он.



B. X = O: 3-Аминорифамицин S.

D. X = NH: 3-Амино-4-имидорифамицин S.



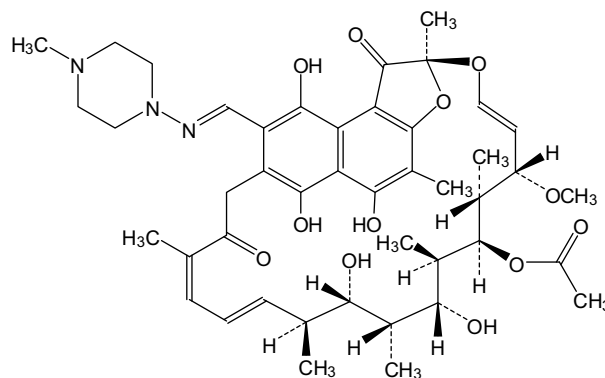
C. R1 = CO—CH<sub>3</sub>, R2 + R3 = CH<sub>2</sub>: 21,31-Дидегидрорифабутин.

E. R1 = R3 = H, R2 = CH<sub>3</sub>: 16-Дезацетилрифабутин.

## РИФАМПИЦИН

*Rifampicinum*

**RIFAMPICIN**



C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>

М.м. 823

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рифампицин содержит не менее 97,0% и не более 102,0% (2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-5,6,9,17,19-пентагидрокси-23-метокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[[4-метилпиперазин-1-ил]имино]метил]-1,11-диоксо-1,2-дигидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]-триенимино)нафто[2,1-b]фуран-21-илацетата в пересчете на сухое вещество.

Полусинтетический антибиотик, полученный из рифампицина SV.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Красновато-коричневый или коричневатокрасный кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, растворим в метаноле, малорастворим в ацетоне и в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

**Испытуемый раствор.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 50 мл метанола *P*. 1 мл полученного раствора доводят фосфатным буферным раствором *pH* 7,4 *P* до объема 50 мл.

**Диапазон длин волн:** от 220 нм до 500 нм.

**Максимумы поглощения:** при 237 нм; при 257 нм; при 334 нм; при 475 нм.

**Отношение оптических плотностей:**  $A_{334}/A_{475}$  — около 1,75.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** суспензия в вазелиновом масле *P*.

**Сравнение:** ФСО рифампицина.

**С.** 25 мг испытуемого образца суспендируют в 25 мл воды *P*, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл раствора 100 г/л аммония персульфата *P* в фосфатном буферном растворе *pH* 7,4 *P* и встряхивают в течение нескольких минут. Окраска изменяется от оранжево-желтой до фиолетово-красной, осадок при этом не образуется.

## ИСПЫТАНИЯ

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,5. Измеряют pH суспензии 10 г/л испытуемого образца в воде, свободной от углерода диоксида, *P*.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытуемый раствор и раствор сравнения готовят непосредственно перед использованием.

**Смесь растворителей.** К 10 объемам раствора 210,1 г/л кислоты лимонной *P* прибавляют 23 объема раствора 136,1 г/л калия дигидрофосфата *P*, 77 объемов раствора 174,2 г/л дикалия гидрофосфата *P*, 250 объемов ацетонитрила *P* и 640 объемов воды *P*.

**Испытуемый раствор.** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения.** 20,0 мг ФСО рифампицина хинона (примесь А) растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,12 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смешивают 35 объемов ацетонитрила *P* и 65 объемов раствора, содержащего 0,1 % (об/об) кислоты фосфорной *P*, 1,9 г/л натрия перхлората *P*, 5,9 г/л кислоты лимонной *P* и 20,9 г/л калия дигидрофосфата *P*;

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания рифампицина.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

– разрешение: не менее 4,0 между пиками рифампицина и примеси А; при необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 1,5-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения;

– любая другая примесь (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения;

– сумма примесей, кроме примеси А (не более 3,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 3,5-кратную площадь пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 80°C и давлении не выше 0,67 кПа в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Рифампицин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия 1,0 г испытуемого образца растворяют в 100 мл стерильной воды очищенной *P*, доведенной до pH 8,5—9,5 раствором натрия гидроксида *P*, встряхивают в течение 30 мин до растворения и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтр промывают 5 порциями по 100 мл стерильным 0,9 % (м/об) раствором натрия хлорида *P* и проводят посев.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят фосфатным буферным раствором *pH* 7,4 *P* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при 475 нм, используя фосфатный буферный раствор *pH* 7,4 *P* в качестве компенсационного раствора.

Содержание  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  рассчитывают в процентах с учетом удельного показателя поглощения, равного 187.

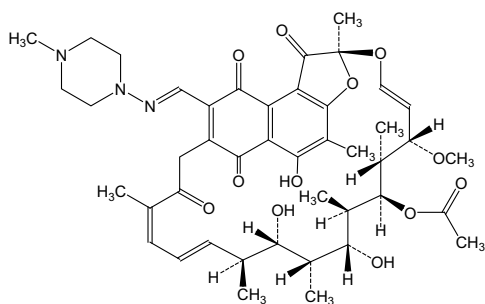
## ХРАНЕНИЕ

В атмосфере азота в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

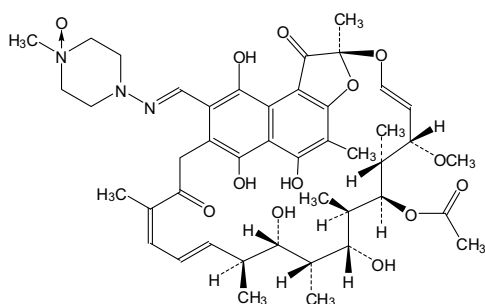
## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В.



А. Рифампицин хинон.

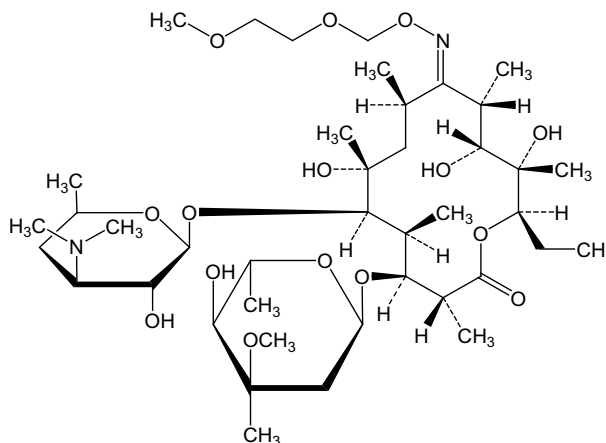


В. Рифампицин N-оксид.

## РОКСИТРОМИЦИН

*Roxithromycinum*

**ROXITHROMYCIN**



$C_{41}H_{76}N_2O_{15}$

М.м. 837

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рокситромицин содержит не менее 96,0% и не более 102,0% (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*S*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-α-*L*-рибо-гексопиранозил)окси]-14-этил-7,12,13-тригидрокси-10-[(*E*)-[(2-метоксиэтокси)метокси]-имино]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)-β-*D*-ксило-гексопиранозил)окси]-оксациклотетрадекан-2-она(или эритромицин 9-(*E*)-[O-[(2-метоксиэтокси)метил]оксима]) в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, в 96% спирте и в метилхлориде, малорастворим в разведенной хлористоводородной кислоте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО рокситромицина # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то получают новые спектры используя растворы 90 г/л в метилхлориде *P*.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в разделе «Количественное определение». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,2 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -93 до -96 в пересчете на безводное вещество. 0,500 г испытуемого образца растворяют в ацетоне P и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Раствор А.** 30 объемов ацетонитрила P смешивают с 70 объемами раствора 48,6 г/л аммония дигидрофосфата P, доведенного раствором натрия гидроксида разведенным P до pH до 5,3.

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 50,0 мг ФСО рокситромицина растворяют в растворе А и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят раствором А до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 2,0 мг ФСО рокситромицина для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в растворе А и доводят до объема 1,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (d).** 1,0 мл толуола P доводят ацетонитрилом P до объема 100,0 мл. 0,2 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 200,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии P (размер частиц 5 мкм) с размером пор 10 нм и содержащим около 19% углерода;

– температура: колонка — 15°C, блок ввода проб — 8°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 26 объемов ацетонитрила P смешивают с 74 объемами раствора 59,7 г/л аммония дигидрофосфата P, доведенного раствором натрия гидроксида разведенным P до pH 4,3;

– подвижная фаза В: вода P — ацетонитрил P (30:70, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—50	100	0
50—51	100 → 90	0 → 10
51—80	90	10
80—81	90 → 100	10 → 0
81—100	100	0

– скорость подвижной фазы: 1,1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 205 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (с) и (d).

**Относительное удерживание** (по отношению к рокситромицину; время удерживания — около 22 мин): примесь А — около 0,28; примесь В — около 0,31; примесь С — около 0,33;

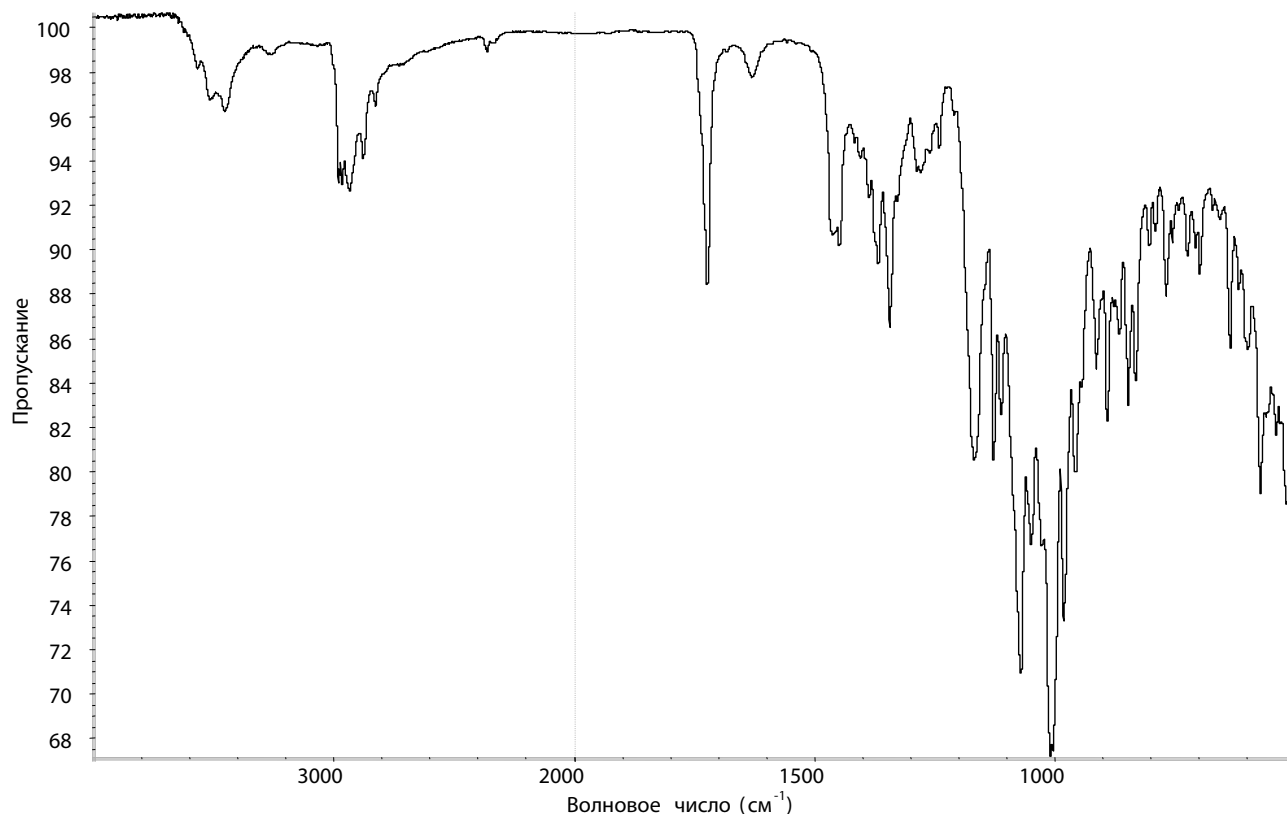


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО рокситромицина.



примесь D — около 0,62; примесь E — около 0,67; примесь F — около 0,83; примесь G — около 1,15; примесь K — около 1,7; примесь H — около 1,85; примесь J — около 2,65; примесь I — около 3,1.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– **коэффициент разделения пиков:** не менее 2,0 ( $H_p$  — высота пика примеси G относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси G и рокситромицина).

**Предельное содержание примесей:**

– **примесь G** (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **примеси A, B, C, D, E, F, H, I, J** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **сумма примесей** (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме пика рокситромицина, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пик, соответствующий пику толуола на хроматограмме раствора сравнения (d) и пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод B). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из воды Р и ацетона Р (15:85, об/об) и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), полученного разведением эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) Р смесью из воды Р и ацетона Р (15:85, об/об).

**Вода** (2.5.12). Не более 3,0%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Рокситромицин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м;

– **подвижная фаза:** 307 объемов ацетонитрила Р смешивают с 693 объемами раствора 49,1 г/л аммония дигидрофосфата Р, доведенного до pH 5,3 раствором натрия гидроксида разведенного Р;

– **скорость подвижной фазы:** 1,5 мл/мин;

– **объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (a) и (с).

**Время удерживания:** рокситромицин — около 12 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– **коэффициент разделения пиков:** не менее 1,5 ( $H_p$  — высота пика примеси G относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси G и рокситромицина).

#### ХРАНЕНИЕ

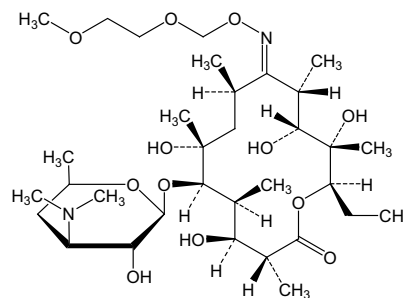
В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ

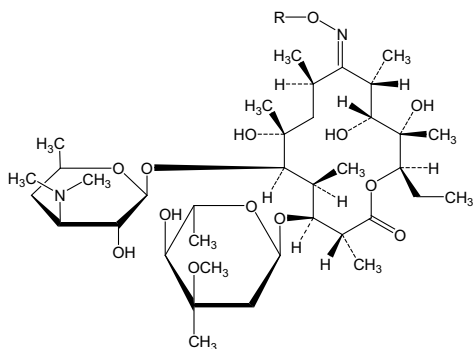
**Специфицированные примеси:** A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.

**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): K.

A. (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-Дидезокси-3-С-метил-3-О-метил- $\alpha$ -L-рибо-гексо-пиранозил)окси]-14-этил-7,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)- $\beta$ -D-ксило-гексопиранозил]окси]оксациклотетрадекан-2,10-дион (эритромицин A).



B. 3-О-Де(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил- $\alpha$ -L-рибо-гексопиранозил)-эритромицин-9-(E)-[O-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим].

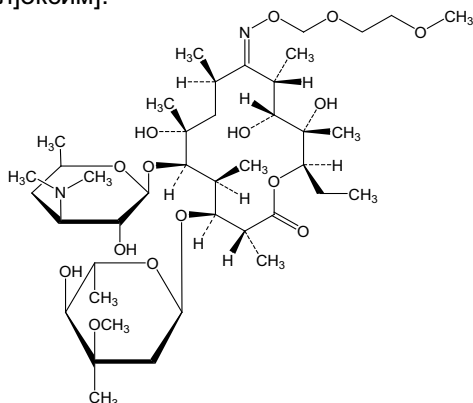


C. R = H: Эритромицин-9-(E)-оксим.

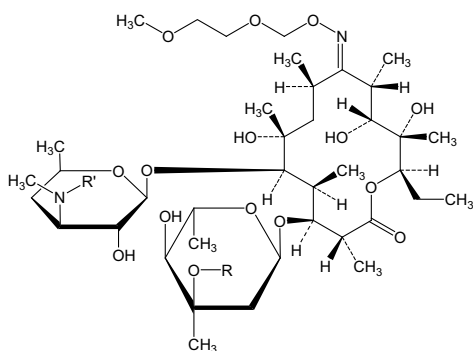
G. R = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>: Эритромицин-9-(E)-[O-[(2-метоксиэтокси)метокс]метил]оксим].

J. R = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl: Эритромицин-9-(E)-[O-[(2-хлорэтокси)метил]оксим].

K. R = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>OH: Эритромицин-9-(E)-[O-[(2-гидроксиметокси)этокси]метил]оксим].

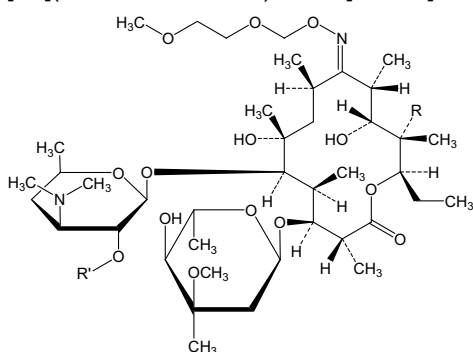


D. Эритромицин-9-(Z)-[O-[(2-метоксиэтокси)-метил]оксим].



E. R = H, R' = CH<sub>3</sub>: 3''-O-Деметилэритромицин-9-(E)-[O-[(2-метоксиэтокси)-метил]оксим].

F. R = CH<sub>3</sub>, R' = H: 3'-N-Деметилэритромицин-9-(E)-[O-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим].



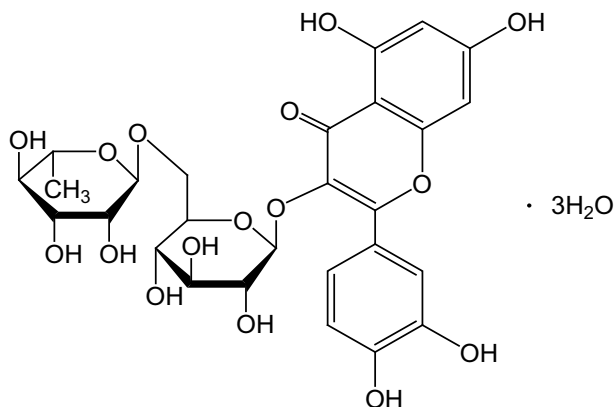
H. R = R' = H: 12-Дезоксиэритромицин-9-(E)-[O-[(2-Метоксиэтокси)метил]оксим].

I. R = OH, R' = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>: 2'-O-[(2-Метоксиэтокси)метил]-эритромицин-9-(E)-[O-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим].

## РУТОЗИД ТРИГИДРАТ (# РУТИН)

*Rutosidum trihydricum* (# *Rutinum*)

### RUTOSIDE TRIHYDRATE



C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub> · 3H<sub>2</sub>O

М.м. 665

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рутозида тригидрат содержит не менее 95,0% и не более 101,0% 3-[[6-O-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси]-2-(3,4-дигидрофенил)-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он в пересчете на безводное вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый или зеленовато-желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, малорастворим в этаноле, практически нерастворим в метилхлориде. Растворяется в растворах гидроксидов щелочных металлов.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р, доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем и, при необходимости, фильтруют. 5,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 50,0 мл.

Диапазон длин волн: от 210 нм до 450 нм.

Максимумы поглощения: при 257 нм и при 358 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме при 358 нм: от 305 до 330 в пересчете на безводное вещество.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО рутозида тригидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор:* 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения:* 25 мг ФСО рутозида тригидрата растворяют в метаноле *Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Г Р*.

*Подвижная фаза:* бутанол *Р* — кислота уксусная безводная *Р* — вода *Р* — метилэтилкетон *Р* — этилацетат *Р* (5:10:10:30:50, об/об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают смесью из 7,5 мл раствора 10 г/л калия феррицианида *Р* и 2,5 мл раствора железа (III) хлорида *Р*1 и просматривают в течение 10 мин.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**Д.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл 96 % спирта *Р*, прибавляют 1 г порошка цинка *Р* и 2 мл кислоты хлористоводородной *Р*1. Появляется красное окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

### Светопоглощающие примеси (2.2.25).

Не более 0,10 в области от 450 нм до 800 нм. 0,200 г испытуемого образца растворяют в 40 мл 2-пропанола *Р*, перемешивают в течение 15 мин, доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем и фильтруют.

**Примеси, нерастворимые в метаноле.** Не более 3%. К 2,5 г испытуемого образца прибавляют 50 мл метанола *Р* и встряхивают в течение 15 мин при температуре от 20°C до 25°C. Фильтруют при пониженном давлении через предварительно высушенный при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин и взвешенный стеклянный фильтр (ПОР 1,6). Фильтр трижды промывают метанолом *Р*, порциями по 20 мл, и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 30 мин. Охлаждают и взвешивают. Масса остатка на фильтре не должна превышать 75 мг.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,10 г испытуемого образца растворяют в 20 мл метанола *Р* и доводят подвижной фазой В до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 10,0 мг ФСО рутозида тригидрата растворяют в 10,0 мл метанола *Р*.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой В до объема 50,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *Р* с размером частиц 5 мкм;

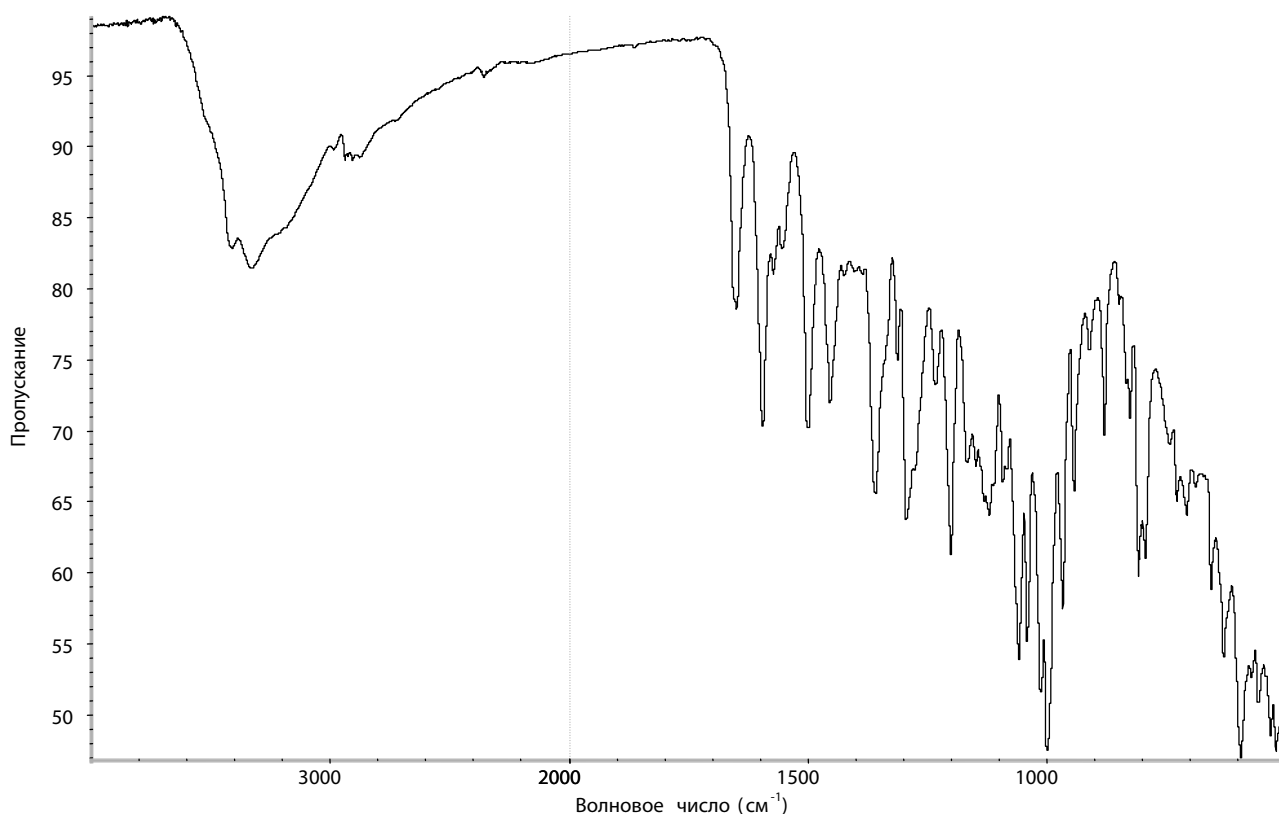


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО рутозида тригидрата.

– температура: 30°C.

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смесь из 5 частей тетрагидрофурана Р и 95 частей раствора 15,6 г/л натрия дигидрофосфата Р, доведенного до pH 3,0 кислотой фосфорной Р;

– подвижная фаза В: смесь из 40 частей тетрагидрофурана Р и 60 частей раствора 15,6 г/л натрия дигидрофосфата Р, доведенного до pH 3,0 кислотой фосфорной Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—10	50 → 0	50 → 100
10—15	0	100
15—16	0 → 50	100 → 50
16—20	50	50

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к рутозиду; время удерживания — около 7 мин): примесь В — около 1,1; примесь А — около 1,2; примесь С — около 2,5.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– коэффициент разделения пиков: не менее 10 ( $H_p$  — высота пика примеси В относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси В и рутозида).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 0,8; для примеси С — 0,5):

– примесь А (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь В (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь С (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 4,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 пло-

щади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,1%).

**Вода** (2.5.12). Не менее 7,5% и не более 9,5%. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Рутозида тригидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

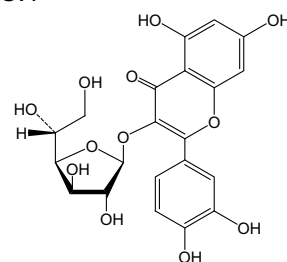
0,200 г испытуемого образца растворяют в 20 мл диметилформамида Р и титруют 0,1 М раствором тетрабутиаммония гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиаммония гидроксида соответствует 30,53 мг  $C_{27}H_{30}O_{16}$ .

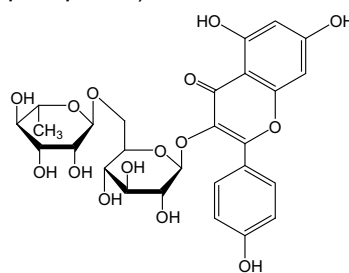
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

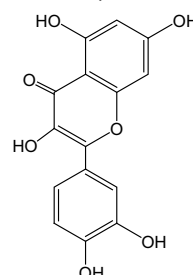
## ПРИМЕСИ



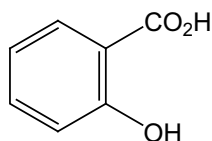
А. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он (изокверцитрозид).



В. 3-[[6-O-(6-Дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси]-5,7-дигидроокси-2-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он (кемферол-3-рутинозид).



С. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-4H-1-бензопиран-4-он (кверцетин).

**САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА***Acidum salicylicum***SALICYLIC ACID** $C_7H_6O_3$ 

М.м. 138,1

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Салициловая кислота содержит не менее 99,0% и не более 100,5% 2-гидроксibenзол-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок либо белые или бесцветные игольчатые кристаллы.

Малорастворим в воде, легкорастворим в 96% спирте, умеренно растворим в метилхлориде.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 158°C до 161°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО салициловой кислоты # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** 30 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида, при необходимости нейтрализуют и доводят водой Р до объема 20 мл. 1 мл полученного раствора дает реакцию (а) на салицилаты (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кипящей воды дистиллированной Р, охлаждают и фильтруют.

**Раствор S1.** 1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96% спирта Р.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг фенола Р (примесь С) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мг ФСО салициловой кислоты примеси В растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 50 мг 4-гидроксibenзойной кислоты Р (примесь А) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

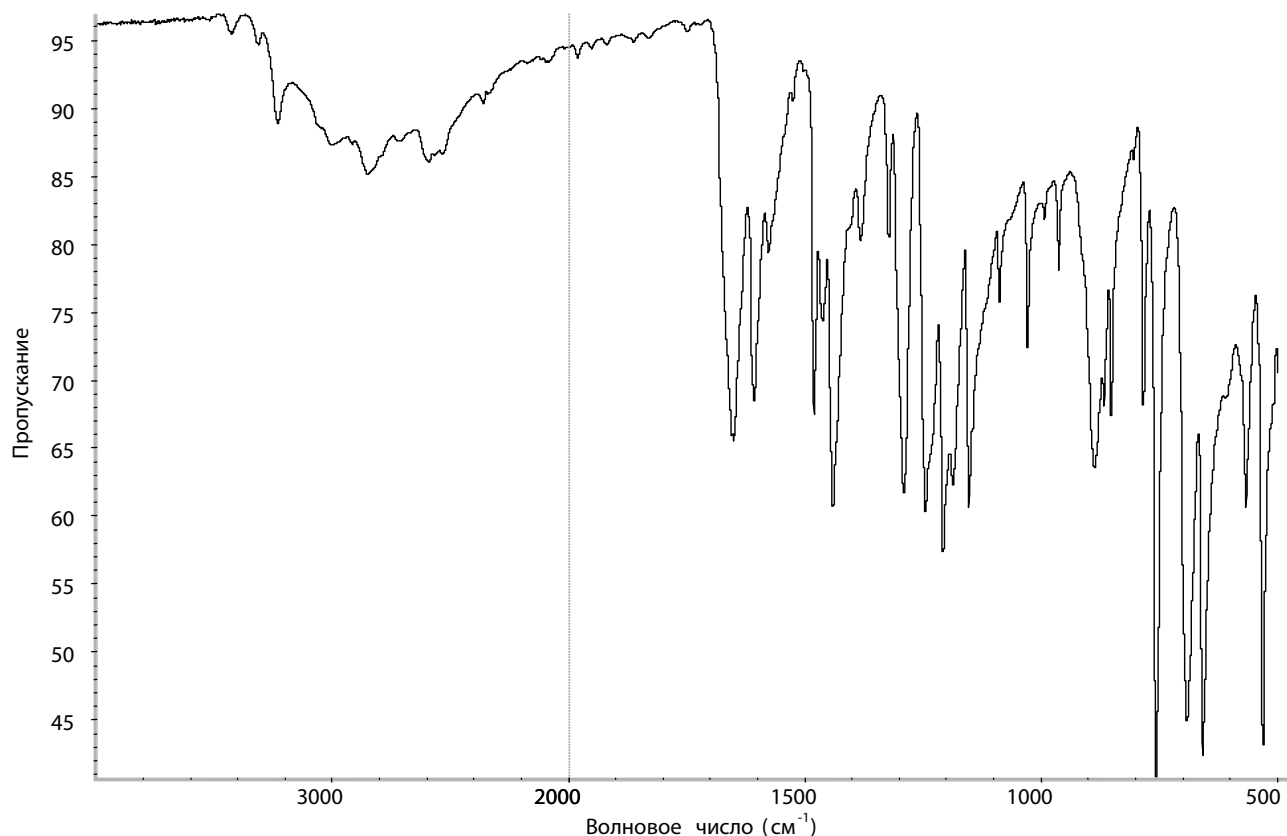


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО салициловой кислоты.

**Раствор сравнения (d).** 1,0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (e).** По 1,0 мл растворов сравнения (a), (b) и (c) смешивают и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (f).** По 0,1 мл растворов сравнения (a), (b) и (c) смешивают и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная неадектированным силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* — метанол *P* — вода *P* (1:40:60, об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 270 нм;

- объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (d), (e) и (f).

**Относительное удерживание** (по отношению к примеси С): примесь А — около 0,70; примесь В — около 0,90.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (e):

- третий пик на хроматограмме должен соответствовать пику фенола на хроматограмме раствора сравнения (d);

- разрешение: не менее 1,0 между пиками примеси В и примеси С; при необходимости изменяют концентрацию кислоты уксусной в подвижной фазе.

**Предельное содержание примесей:**

- примесь А (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f);

- примесь В (не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f);

- примесь С (не более 0,02%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f);

- любая другая примесь (не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В и С, не должна превышать площадь пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения (f);

- сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (f).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,01 пло-

щади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (f).

**Хлориды** (2.4.4). не более 0,01% (100 ppm). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл.

**Сульфаты.** Не более 0,02% (200 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 5 мл диметилформамида *P*, прибавляют 4 мл воды *P* и тщательно перемешивают. Прибавляют 0,2 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и 0,5 мл 25% (м/м) раствора бария хлорида *P*. Полученный раствор через 15 мин по степени мутности не должен превышать эталон, приготовленный следующим образом: к 2 мл эталонного раствора сульфата (100 ppm  $\text{SO}_4$ ) *P* прибавляют 0,2 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и 0,5 мл 25% (м/м) раствора бария хлорида *P*, 3 мл воды *P* и 5 мл диметилформамида *P*.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод В). Не более 0,002% (20 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в 15 мл 96% спирта *P* и прибавляют 5 мл воды *P*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb), приготовленного путем разведения эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) *P* смесью из 5 объемов воды *P* и 15 объемов 96% спирта *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в эксикаторе.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Салициловая кислота в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 8 и № 3 проводят из разведения 1:20.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,120 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P*, прибавляют 20 мл воды *P* и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолового красного *P*.

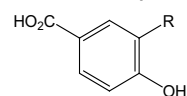
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$ .

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

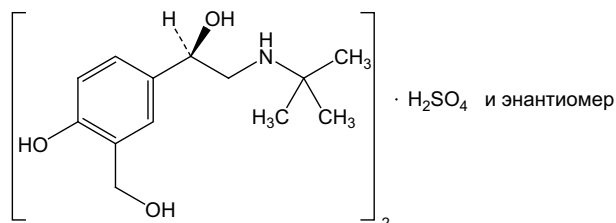
Специфицированные примеси: А, В, С.



А. R = H: 4-Гидроксibenзойная кислота.

В. R =  $\text{CO}_2\text{H}$ : 4-Гидроксиизофталевая кислота.

С. Фенол.

**САЛЬБУТАМОЛА СУЛЬФАТ***Salbutamoli sulfas***SALBUTAMOL SULPHATE****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Сальбутамола сульфат содержит не менее 98,0% и не более 101,0% бис[(1*RS*)-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанола] сульфата в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, практически нерастворим или очень мало растворим в 96% спирте и в метиленхлориде.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимых областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 80,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 10 г/л кислоты хлористоводородной Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят раствором 10 г/л кислоты хлористоводородной Р до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 230 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 276 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 55 до 64.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках с калия бромидом Р.

*Сравнение:* ФСО сальбутамола сульфата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 12 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 12 мг ФСО сальбутамола сульфата растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака концентрированный Р — вода Р — этилацетат Р — 2-пропанол Р — метилизобутилкетон Р (3:18:35:45:50, об/об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 1 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 18 см от линии старта.

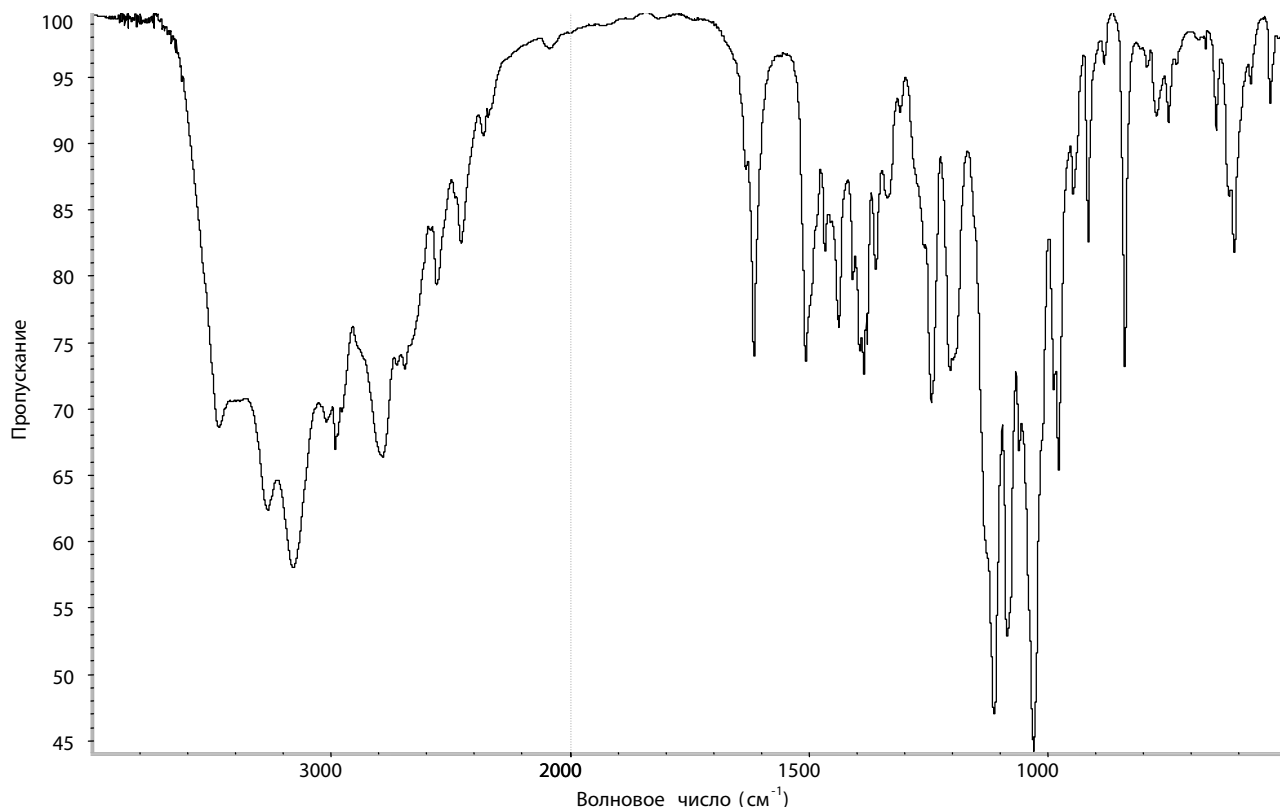


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сальбутамола сульфата в дисках с калия бромидом Р.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 1 г/л метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида *P* в 90 % (об/об) растворе метанола *P*, раствором 20 г/л калия феррицианида *P* в смеси из 1 объема раствора аммиака концентрированного *P*1 и 3 объемов воды *P* и затем раствором 1 г/л метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида *P* в 90 % (об/об) растворе метанола *P*.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 50 мл раствора 20 г/л динатрия тетрабората *P*, прибавляют 1 мл раствора 30 г/л аминопиразолона *P*, 10 мл метиленхлорида *P* и 10 мл раствора 20 г/л калия феррицианида *P*, перемешивают и оставляют до разделения слоев. Появляется оранжево-красное окрашивание в слое метиленхлорида.

**E.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,250 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От -0,10° до +0,10°. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного *P* и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Появляется желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

**Примесь J.** Не более 0,2 %. 60,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 1 г/л кислоты хлористоводородной *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 310 нм не должна превышать 0,10.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 2,4 мг ФСО сальбутамола сульфата, 2,0 мг ФСО сальбута-

мола примеси В, 3,0 мг ФСО сальбутамола примеси D, 3,0 мг ФСО сальбутамола примеси F и 3,0 мг ФСО сальбутамола примеси G растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** Содержимое контейнера с ФСО сальбутамола примеси I растворяют в 1 мл подвижной фазы.

**Условия хроматографирования:**

- колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная сферическим силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм (удельная площадь поверхности 335 м<sup>2</sup>/г, размер пор 10 нм и содержит 11,7 % углерода);

- подвижная фаза: смешивают 22 объема ацетонитрила *P* и 78 объемов раствора, содержащего 2,87 г/л натрия гептансульфоната *P* и 2,5 г/л калия дигидрофосфата *P*, предварительно доведенного до pH 3,65 кислотой фосфорной разведенной *P*;

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 25-кратное время удерживания сальбутамола.

**Относительное удерживание** (по отношению к сальбутамолу; время удерживания — около 1,9 мин): примесь В — около 1,3; примесь А — около 1,7; примесь С — около 2,0; примесь D — около 2,7; примесь H — около 3,0; примесь E — около 3,1; примесь G — около 4,1; примесь F — около 6,2; примесь I — около 23,2.

**Идентификация пиков:** идентифицируют пик примеси I, используя хроматограмму раствора сравнения (b).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 3,0 между пиками сальбутамола и примеси В.

**Предельное содержание примесей:**

- примесь D (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- примесь F (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- примесь G (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- примеси А, В, С, Е, H, I (не более 0,3 %):



на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих пикам примесей А, В, С, Е, Н и I, не должны превышать 1,5-кратную площадь пика сальбутамола на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма всех примесей: не более 1,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают примеси, содержание которых менее 0,05 %.

**Бор.** Не более 0,005 % (50 ppm).

**Испытуемый раствор.** К 50 мг испытуемого образца прибавляют 5 мл раствора, содержащего 13 г/л натрия карбоната безводного Р и 17 г/л калия карбоната Р, и выпаривают на водяной бане при температуре 120°C до сухого остатка. Полученный остаток быстро сжигают до тех пор, пока органическое вещество не разрушится, охлаждают и прибавляют 0,5 мл воды Р и 3,0 мл свежеприготовленного раствора 1,25 г/л куркумина Р в кислоте уксусной ледяной Р. Осторожно нагревают до получения раствора, охлаждают, прибавляют 3,0 мл смеси, приготовленной медленным прибавлением при перемешивании 5 мл кислоты серной Р к 5 мл кислоты уксусной ледяной Р, перемешивают и выдерживают в течение 30 мин. Полученный раствор доводят 96 % спиртом Р до объема 100,0 мл и фильтруют.

**Раствор сравнения.** 0,572 г кислоты борной Р растворяют в 1000,0 мл воды Р. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 2,5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора, содержащего 13 г/л натрия карбоната безводного Р и 17 г/л калия карбоната Р, и далее поступают аналогично испытуемому раствору.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме при длине волны около 555 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сальбутамола сульфат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 35 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

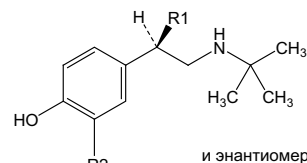
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 57,67 мг  $C_{26}H_{42}N_2O_6 \cdot H_2SO_4$ .

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J.

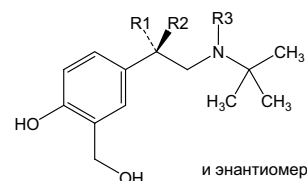


A. R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>2</sub>OH: [5-[(1R)-2-[(1,1-Диметилэтил)амино]-1-метоксиэтил]-2-гидроксифенил]метанол.

B. R1 = OH, R2 = H: (1R)-2-[(1,1-Диметилэтил)амино]-1-(4-гидроксифенил)этанол.

C. R1 = OH, R2 = CH<sub>3</sub>: (1R)-2-[(1,1-Диметилэтил)амино]-1-(4-гидрокси-3-метилфенил)этанол.

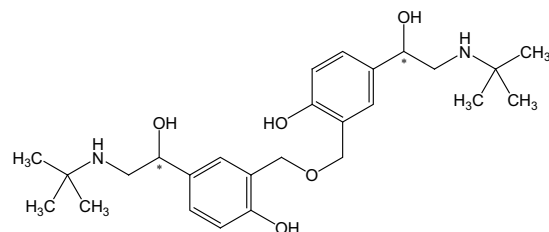
D. R1 = OH, R2 = CHO: 5-[(1R)-2-[(1,1-Диметилэтил)амино]-1-гидроксиэтил]-2-гидроксibenзальдегид.



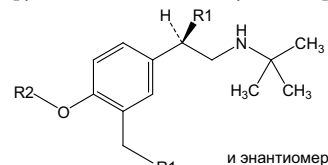
E. R1 = H, R2 = OH, R3 = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: (1R)-2-[Бензил(1,1-диметилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанол.

G. R1 + R2 = O, R3 = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: 2-[Бензил(1,1-диметилэтилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанол.

J. R1 + R2 = O, R3 = H: 2-[(1,1-Диметилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанон (сальбутамон).



F. 1,1'-[Оксибис[метилден(4-гидрокси-1,3-фенилен)]]бис[2-[(1,1-диметилэтил)амино]этанол].

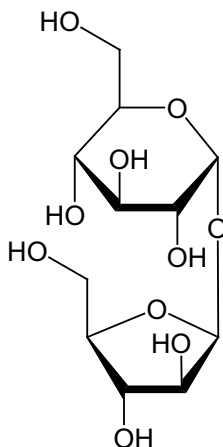


H. R1 = R2 = H: 4-[2-[(1,1-Диметилэтил)амино]этил]-2-метилфенол.

I. R1 = OH, R2 = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: (1R)-2-[(1,1-Диметилэтил)амино]-1-[3-(гидроксиметил)-4-бензилоксифенил]этанол.

**САХАРОЗА**

Saccharum

**SUCROSE** $C_{12}H_{22}O_{11}$ 

М.м. 342,3

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ** $\beta$ -D-Фруктофуранозил- $\alpha$ -D-глюкопиранозил.

Не содержит добавок.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок либо блестящие бесцветные или белые или почти белые кристаллы.

Очень легко растворима в воде, малорастворима в 96 % спирте, практически нерастворима в этаноле.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

# Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО сахарозы # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси вода Р — метанол Р (2:3, об/об) и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО сахарозы растворяют в смеси вода Р — метанол Р (2:3, об/об) и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (б). По 10 мг ФСО фруктозы, ФСО глюкозы, ФСО лактозы и ФСО сахарозы растворяют в смеси вода Р — метанол Р (2:3, об/об) и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

Подвижная фаза: раствор кислоты борной насыщенный охлажденный Р — 60 % (об/об) раствор кислоты уксусной ледяной Р — этанол Р — ацетон Р — этилацетат Р (10:15:20:60:60,

об/об/об/об/об) (камеру не насыщают парами подвижной фазы).

Наносимый объем пробы: 2 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: в потоке теплого воздуха.

Проявление: пластинку опрыскивают 0,5 % (м/об) раствором тимола Р в смеси кислота серная Р — 96 % спирт Р (5:95, об/об) и нагревают при температуре 130°C в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

– на хроматограмме обнаруживаются 4 полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой Р до объема 100 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 0,15 мл свежеприготовленного раствора меди (II) сульфата Р и 2 мл свежеприготовленного раствора натрия гидроксида разведенного Р. Полученный раствор прозрачный и имеет синее окрашивание. Раствор доводят до кипения — прозрачность и синее окрашивание сохраняются. К горячему раствору прибавляют 4 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р. Немедленно образуется осадок оранжевого цвета.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 50,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Удельная электропроводность** (2.2.38). Не более 35 мкС·см<sup>-1</sup> при температуре 20°C. 31,3 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. Измеряют электропроводность полученного раствора ( $C_1$ ) при слабом перемешивании на магнитной мешалке и электропроводность воды, использованной для приготовления раствора ( $C_2$ ). Показания прибора должны быть устойчивы ( $\pm 1\%$ ) в течение 30 с. Удельную электропроводность раствора испытуемого образца рассчитывают по формуле:

$$C_1 - 0,35 \cdot C_2.$$

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +66,3 до +67,0. 26,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Цветовое число.** Не более 45. 50,0 г испытуемого образца растворяют в 50,0 мл воды Р, перемешивают, фильтруют (диаметр пор 0,45 мкм) и дегазируют. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при

420 нм в кювете с длиной оптического пути не менее 4 см (предпочтительно 10 см и более).

Цветовое число рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 1000}{b \cdot c},$$

где:

$A$  — оптическая плотность при 420 нм;

$b$  — длина оптического пути, см;

$c$  — концентрация раствора, рассчитанная по показателю преломления, г/мл; используют таблицу 1 и интерполируют значения при необходимости.

Таблица 1

$n_D^{20}$	$c$ , г/мл
1,4138	0,570
1,4159	0,585
1,4179	0,600
1,4200	0,615
1,4221	0,630
1,4243	0,645
1,4264	0,661

**Пригодность системы:**

— **повторяемость:** абсолютная разница между двумя полученными значениями не должна превышать 3.

**Декстрины.** Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств

для парентерального применения больших объемов, испытуемый образец должен выдерживать испытание на декстрины. К 2 мл раствора  $S$  прибавляют 8 мл воды  $P$ , 0,05 мл кислоты хлористоводородной разведенной  $P$  и 0,05 мл 0,05 М раствора йода. Раствор должен сохранять желтое окрашивание.

**Восстанавливающие сахара.** 5 мл раствора  $S$  помещают в пробирку длиной 150 мм и диаметром 16 мм, прибавляют 5 мл воды  $P$ , 1,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора 1 г/л метиленового синего  $P$ . Полученный раствор перемешивают, выдерживают в водяной бане ровно 2 мин и немедленно просматривают. Синее окрашивание не должно исчезать полностью. Не учитывают синее окрашивание на границе воздух/раствор.

**Сульфиты.** Не более 0,001 % (10 ppm) в пересчете на  $SO_2$ . Определение содержания сульфитов проводят подходящим ферментативным методом, основанным на следующих реакциях. Сульфиты окисляются сульфитооксидазой до сульфатов и пероксида водорода, который, в свою очередь, восстанавливается никотинамидадениндинуклеотидпероксидазой в присутствии восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH). Количество окисленного NADH пропорционально количеству сульфитов.

**Испытуемый раствор.** 4,0 г испытуемого образца растворяют в свежеприготовленной воде дистиллированной  $P$  и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 4,0 г испытуемого образца растворяют в свежеприготовленной воде

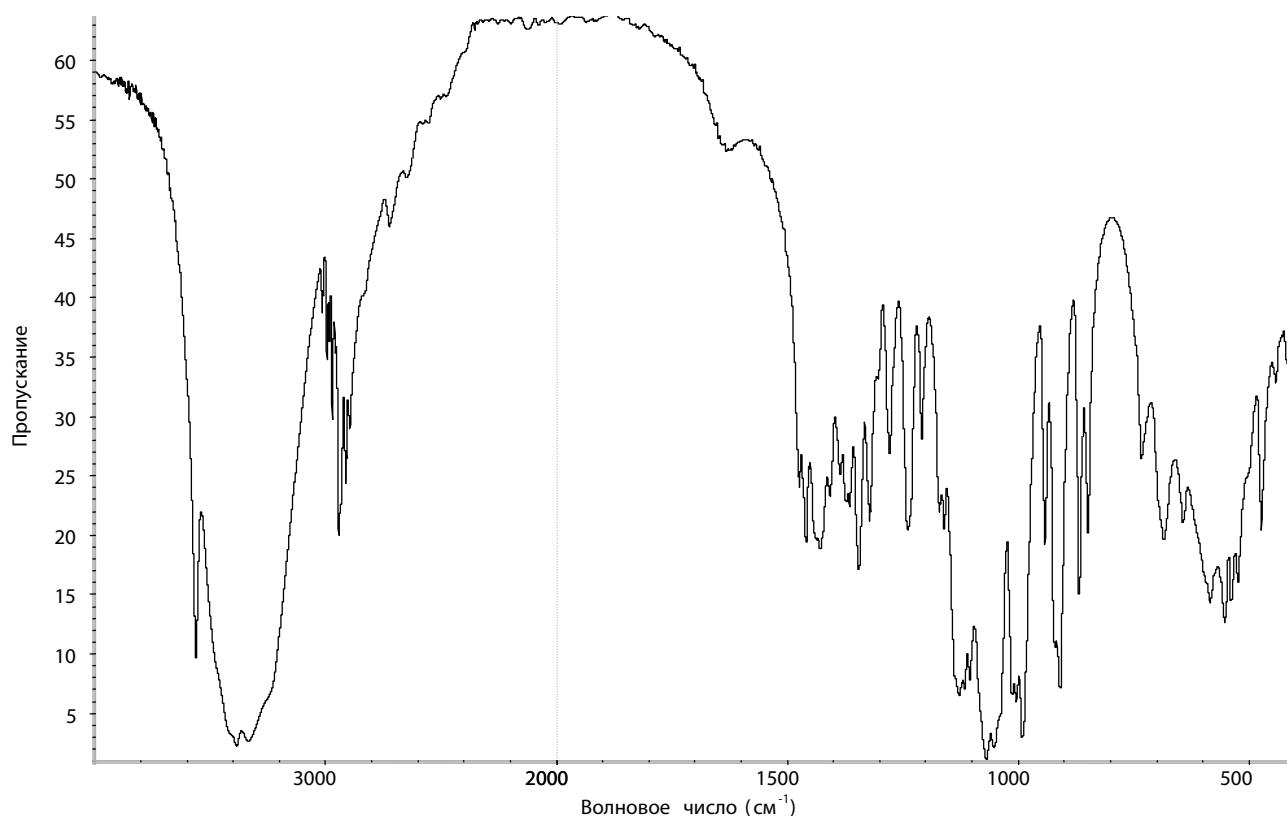


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сахарозы в дисках с калия бромидом  $P$ .

дистиллированной *P*, прибавляют 0,5 мл *эталонного раствора сульфита* (80 ppm  $\text{SO}_2$ ) *P* и доводят свежеприготовленной *водой дистиллированной P* до объема 10,0.

*Контрольный раствор.* Свежеприготовленная *вода дистиллированная P*.

По 2,0 мл испытуемого раствора, раствора сравнения и контрольного раствора помещают по отдельности в кюветы с длиной оптического пути 10 мм и прибавляют реактивы согласно инструкции, прилагаемой к набору для определения сульфитов. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) растворов в максимуме при 340 нм до и после реакции и вычитают значение, полученное с контрольным раствором.

Разница оптических плотностей испытуемого раствора до и после реакции не должна превышать 0,5 разницы оптических плотностей раствора сравнения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,1%. 2,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения больших объемов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сахароза в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

– субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения больших объемов.

## СЕРА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

*Sulfur ad usum externum*

### SULPHUR FOR EXTERNAL USE

**S**

**А.м. 32,07**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сера для наружного применения содержит не менее 99,0% и не более 101,0% S.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый порошок.

Практически нерастворима в воде, растворима в сероуглероде, малорастворима в растительных маслах. Размер большинства

частиц не более 20 мкм, а почти всех — не более 40 мкм.

Температура плавления: около 120°C.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Нагреваемый в присутствии воздуха испытуемый образец горит синим пламенем, выделяя серы диоксид, который изменяет цвет влажной *синей лакмусовой бумаги P* на красный.

**В.** К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *бромной воды P* и нагревают до обесцвечивания. Прибавляют 5 мл *воды P* и фильтруют. Полученный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** К 5 г испытуемого образца прибавляют 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида, P*, приготовленной из *воды дистиллированной P*. Выдерживают в течение 30 мин при частом встряхивании и фильтруют.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Определение запаха** (2.3.4). Испытуемый образец не должен иметь ощутимого запаха сероводорода.

**Кислотность или щелочность.** К 5 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина P1*. Раствор должен быть бесцветным. Прибавляют 0,2 мл 0,01 М *раствора натрия гидроксида*. Раствор должен быть красным. Прибавляют 0,3 мл 0,01 М *кислоты хлористоводородной*. Раствор должен быть бесцветным. Прибавляют 0,15 мл *раствора метилового красного P*. Раствор должен быть оранжево-красным.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,01% (100 ppm). 5 мл раствора S доводят *водой P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01% (100 ppm). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Сульфиды.** К 10 мл раствора S прибавляют 2 мл *буферного раствора pH 3,5 P* и 1 мл свежеприготовленного раствора 1,6 г/л *свинца (II) нитрата P* в *воде, свободной от углерода диоксида, P*. Встряхивают. Через 1 мин окраска раствора должна быть не более интенсивной, чем окраска раствора сравнения, приготовленного в то же самое время с использованием 1 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb), 9 мл *воды, свободной от углерода диоксида P*, 2 мл *буферного раствора pH 3,5 P* и 1,2 мл *реактива тиаоацетамида P*.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,2%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сера для наружного применения в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом сжигания в колбе с кислородом (2.5.10), используя 60,0 мг испытуемого образца и огнеупорную колбу вместимостью 1000 мл. В качестве поглощающей жидкости используют смесь из 5 мл *раствора водорода пероксида разведенного Р* и 10 мл *воды Р*. Нагревают до кипения, осторожно кипятят в течение 2 мин и охлаждают. Титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида*, используя 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р* в качестве индикатора, до изменения окраски раствора с бесцветной на красную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 1,603 мг S.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

# СЕРЕБРА ПРОТЕИНАТ  
(# ПРОТАРГОЛ)

*Argentum proteinicum (Protargolum)*

## SILVER PROTEIN

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Серебра протеинат содержит не менее 7,5 % и не более 8,5 % Ag в пересчете на высушенное при температуре 80°C до постоянной массы вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Мелкий порошок от темно-желтого до коричневого цвета. Слегка гигроскопичен.

Легкорастворим (медленно) в воде, практически нерастворим в 96 % спирте и в эфире.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 2 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р2*, выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 2,5 мл раствора натрия *гидроксида концентрированного Р* и 2 мл раствора 10 г/л *меди (II) сульфата Р*. Через несколько минут появляется фиолетовое окрашивание.

**В.** К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл *воды Р* и 0,5 мл *раствора ртути (II) хлорида Р*. Образуется белый осадок, надосадочная жидкость становится бесцветной или почти бесцветной.

**С.** Испытуемый образец обугливают и прокаливают. При обугливании распространяется запах жженого рога. К остатку, полученному после прокаливания, прибавляют 1 мл *кислоты азотной Р*, нагревают, доводят *водой Р* до объема 10 мл и фильтруют. Полученный раствор дает реакцию (а) на серебро (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Внешний вид раствора.** Раствор S выдерживают в течение 30 мин в защищенном от света месте. Должен отсутствовать осадок.

**Щелочность.** 1-2 капли раствора S наносят на фильтровальную бумагу, предварительно смоченную *раствором фенолфталеина Р1* и высушенную. Не должно появляться розовое окрашивание.

**Ионы серебра.** К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 10 мл 96 % *спирта Р*, встряхивают в течение 1 мин и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 2 мл *кислоты хлористоводородной Р1*. Не должна появляться опалесценция.

**Вещества, осаждаемые натрием хлоридом.** К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл *насыщенного раствора натрия хлорида Р*. Не должна появляться опалесценция или образовываться осадок.

**Продукты разложения белка.** К 4 мл раствора S прибавляют 10 мл *воды Р* и 0,5 мл раствора 100 г/л *натрия гидроксида Р* и нагревают до кипения. Не должен выделяться аммиак, обнаруживаемый по запаху или посинению *красной лакмусовой бумаги Р*.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Серебра протеинат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г испытуемого образца помещают в колбу Кьельдаля вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл *кислоты серной Р*, неплотно закрывают пробкой и кипятят в течение 5 мин. Осторожно по каплям прибавляют 3 мл *кислоты азотной Р* и нагревают в течение 30 мин, не доводя до кипения. Прибавляют 1 мл *кислоты азотной Р* и кипятят, пока раствор не станет светло-желтым, а после охлаждения — бесцветным. Охлажденный раствор количественно переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл *воды Р* и титруют 0,1 М *раствором аммония тиоцианата* до появления желтовато-розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,2 мл *раствора железа (III) аммония сульфата Р*.

1 мл 0,1 М *раствора аммония тиоцианата* соответствует 10,79 мг Ag.

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## СЕРЕБРО КОЛЛОИДНОЕ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (# КОЛЛАРГОЛ)

*Argentum colloidalе ad usum externum*  
(# Collargolum)

### SILVER, COLLOIDAL, FOR EXTERNAL USE

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Серебро коллоидное для наружного применения содержит не менее 70,0% и не более 80,0% Ag в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Зеленые или синевато-черные пластинки с металлическим блеском или порошок. Гигроскопично.

Легкорастворимо или растворимо в воде, практически нерастворимо в 96% спирте и в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 5 мл фильтрата, полученного в испытании «Щелочность», прибавляют 0,05 мл раствора меди (II) сульфата Р, 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и встряхивают. В течение 15 мин появляется фиолетовое окрашивание.

**В.** К 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 2 мл раствора натрия хлорида Р. Образуется осадок, который растворяется в избытке воды.

**С.** 0,05 г испытуемого образца прокалывают, полученный остаток растворяют в 10 мл кислоты азотной Р и фильтруют. Полученный раствор дает реакцию (а) на серебро (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Полученный раствор выдерживают в течение 5 мин, затем интенсивно встряхивают, выдерживают в течение 30 мин и фильтруют через предварительно взвешенный стеклянный фильтр (ПОР 16) (2.1.2).

**Щелочность.** К 40,0 мл раствора S прибавляют 10,0 мл 0,05 М раствора кислоты серной, 2,0 г натрия сульфата безводного Р, встряхивают и фильтруют при необходимости несколько раз. К 25,0 мл полученного прозрачного и бесцветного раствора прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р. При прибавлении не более 1,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

**Ионы серебра.** К 0,50 г испытуемого образца прибавляют 5 мл этанола Р, встряхивают в течение 1 мин и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной Р. Не должен образовываться осадок.

**Чувствительность к электролитам.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды Р. Часть полученного раствора переносят в пробирку. При просматривании перпендикулярно оси про-

бирки раствор прозрачный и имеет красновато-коричневую окраску. При просматривании вдоль оси пробирки раствор мутный и имеет зеленовато-коричневую флуоресценцию. К 5 мл раствора прибавляют 5 мл раствора 0,50 г/л натрия хлорида Р и встряхивают в течение 1 мин. При просматривании перпендикулярно оси пробирки раствор должен оставаться прозрачным и иметь красновато-коричневую окраску.

**Нерастворимые в воде вещества.** Не более 1,0%. Осадок на фильтре, полученный при приготовлении раствора S, промывают 5 раз порциями по 10 мл воды Р. Фильтр высушивают до постоянной массы при температуре от 100°C до 105°C. Масса полученного остатка не должна превышать 12,5 мг.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 8,0%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 80°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Серебро коллоидное для наружного применения в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца прокалывают при температуре (650±50)°C до получения белого остатка. Охлаждают, прибавляют 10 мл смеси из равных объемов кислоты азотной Р и воды Р и кипятят в течение 1 мин. Содержимое тигля количественно переносят в колбу и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до появления красновато-коричневого окрашивания, используя в качестве индикатора 50 мг железа (III) сульфата Р.

1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата соответствует 10,79 мг Ag.

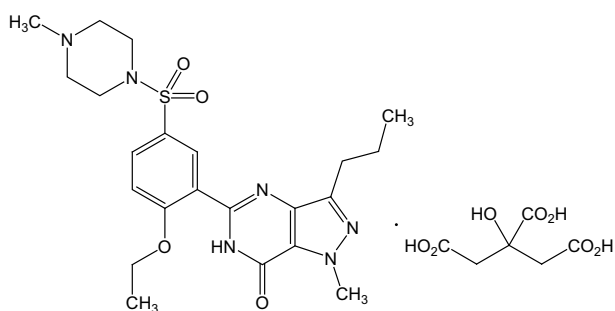
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере # в защищенном от света месте.

## # СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ

*Sildenafil citras*

### SILDENAFIL CITRATE



$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

М.м. 666,7

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Силденафила цитрат содержит не менее 98,0% и не более 102,0% 1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1*H*-пиразоло[4,3-*d*]-пиримидин-5-ил)-4-этоксифенил]сульфонил]-4-метилпиперазина цитрата в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в метаноле, легкорастворим в диметилформамиде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО силденафила цитрата или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления** (2.2.14). От 182°C до 196°C с разложением.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор (а).* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (б).* 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 50,0 мг ФСО силденафила цитрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят

подвижной фазой до объема 25,0 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 2,5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,075 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 3,5 мкм;

– подвижная фаза: ацетонитрил для хроматографии Р — 0,01% (об/об) раствор триэтиламина Р, доведенный кислотой фосфорной Р до pH 2,0, (70:30, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (б);

– время хроматографирования: 40 мин.

*Предельное содержание примесей:*

– *любая примесь* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *сумма примесей* (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пик лимонной кислоты и системные пики.

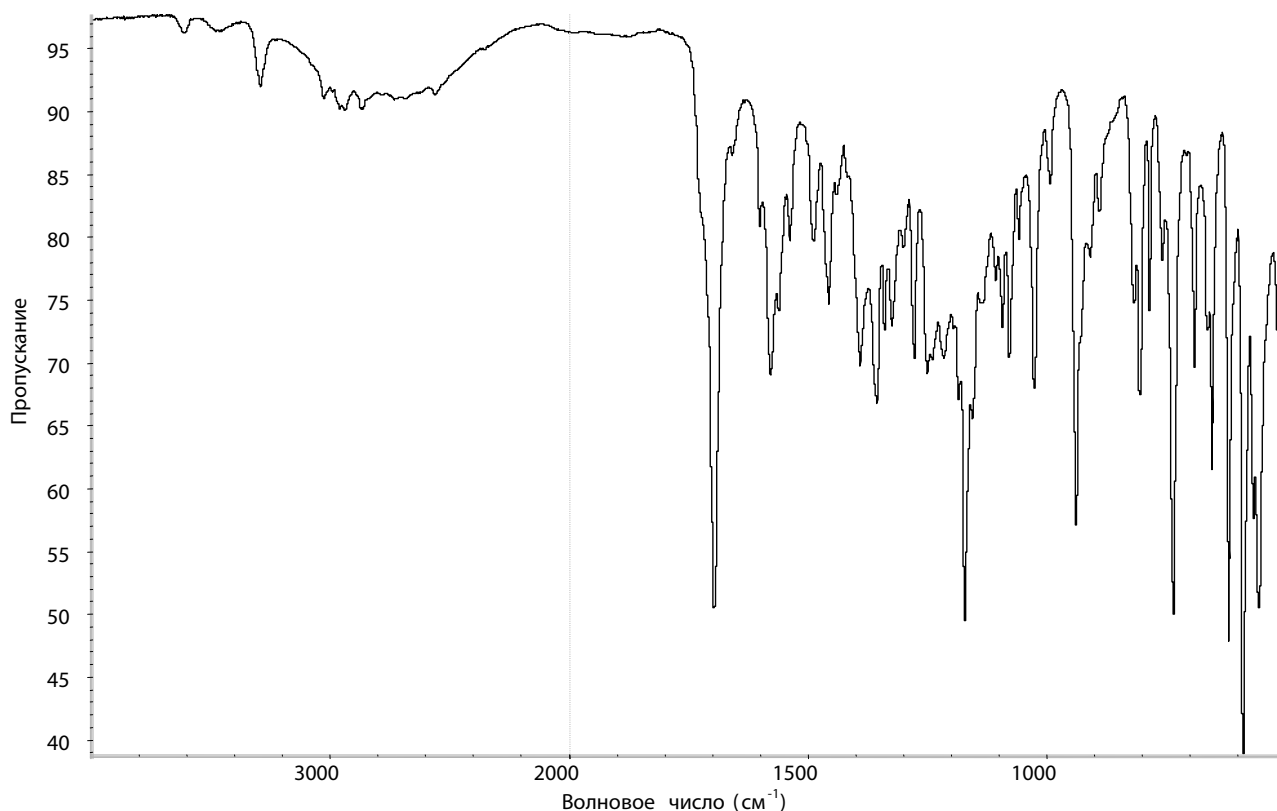


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО силденафила цитрата.

**Лимонная кислота.** Не менее 26% и не более 33% в пересчете на сухое вещество. 0,150 г испытуемого образца растворяют в 250 мл воды дистиллированной *P*, прибавляют 2-3 капли раствора фенолфталеина *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 6,403 мг лимонной кислоты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *C*). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 2,0%. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *C*). Не более 0,2%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Силденафила цитрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$  в процентах рассчитывают с учетом содержания силденафила цитрата в ФСО силденафила цитрата.

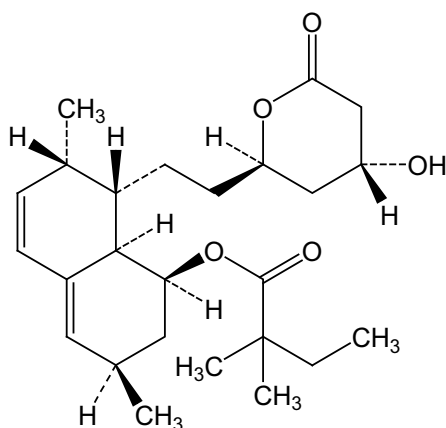
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

## СИМВАСТАТИН

*Simvastatinum*

**SIMVASTATIN**



$C_{25}H_{38}O_5$

М.м. 418,6

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Симвастатин содержит не менее 97,0% и не более 102,0% (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]этил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил-2,2-диметилбутаноата в пересчете на сухое вещество. Может содержать подходящий антиоксидант.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метилхлориде, легко растворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО симвастатина # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,200 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +285 до +300 в пересчете на сухое вещество. 0,125 г испытуемого образца растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Смесь растворителей.** 40 объемов раствора 1,4 г/л калия дигидрофосфата *P*, доведенного до pH 4,0 кислотой фосфорной *P*, смешивают с 60 объемами ацетонитрила *P* и фильтруют.

**Испытуемый раствор.** 75,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 1,0 мг ФСО симвастатина и 1,0 мг ФСО ловастатина (примесь E) растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 0,5 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (c).** 75,0 мг ФСО симвастатина растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (d).** 5 мг ФСО симвастатина для идентификации пиков (содержит примеси A, B, C, D, E, F и G) растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.



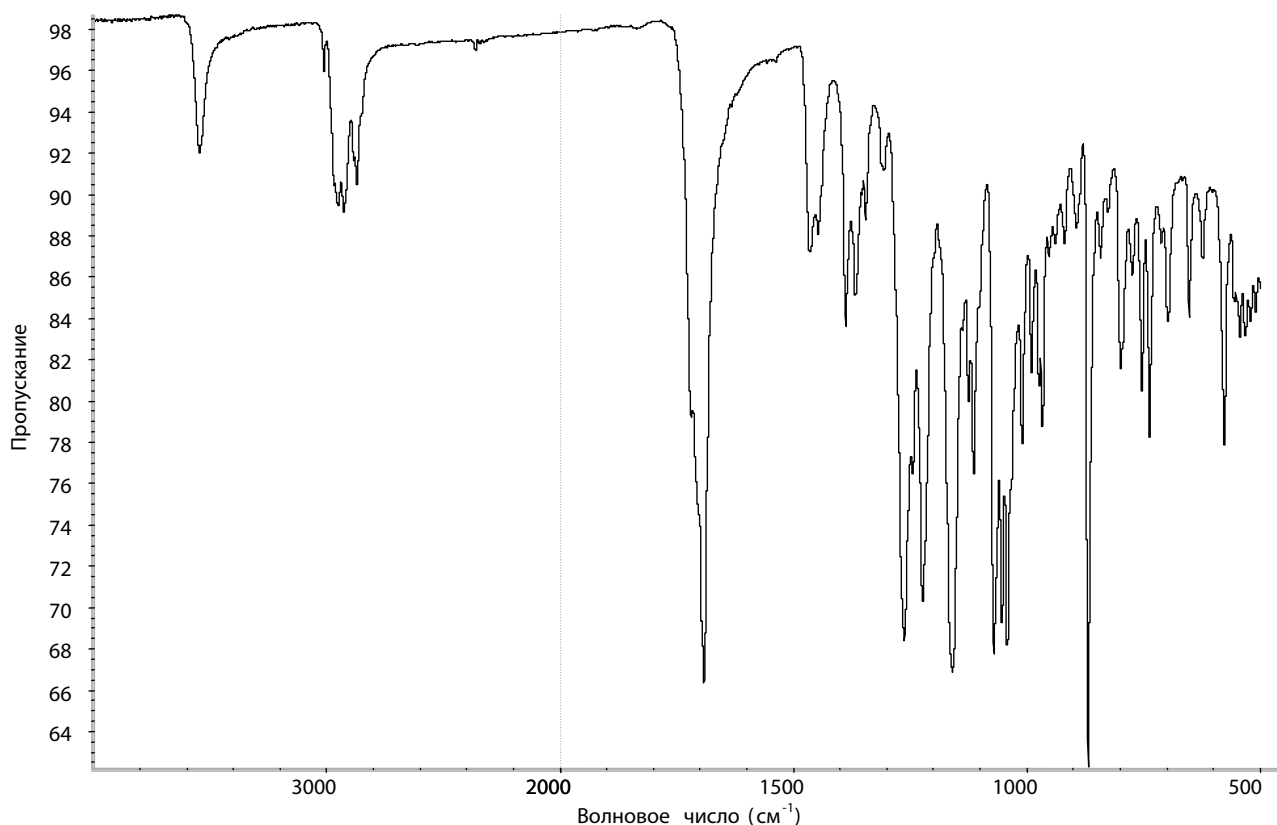


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО симвастатина.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,033 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным энд-кепированным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил Р — 0,1 % (об/об) раствор кислоты фосфорной Р (50:50, об/об);

– подвижная фаза В: 0,1 % (об/об) раствор кислоты фосфорной Р в ацетонитриле Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—4,5	100	0
4,5—4,6	100 → 95	0 → 5
4,6—8,0	95 → 25	5 → 75
8,0—11,5	25	75

– скорость подвижной фазы: 3,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 238 нм;

– объем вводимой пробы: по 5 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (б) и (д).

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, В, D, E+F и G, используя хроматограмму раствора сравнения (д) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО симвастатина для идентификации пиков.

**Относительное удерживание** (по отношению к симвастатину; время удерживания — около 2,6 мин): примесь А — около 0,5; примесь E+F — около 0,6; примесь G — около 0,8; примеси В и С — около 2,4; примесь D — около 3,8.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 5,0 между пиком примеси E и пиком симвастатина.

**Предельное содержание примесей:**

– сумма примесей E и F (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примесям E и F, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей В и С (не более 0,8%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примесям В и С, не должна превышать 1,6-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– примеси А, D, G (не более 0,4%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, D и G, не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E, F и G, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей, кроме примесей Е и F (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей Е и F, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60°C в глубоком вакууме в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Симвастатин в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (с).

Содержание симвастатина в процентах рассчитывают с учетом содержания симвастатина в *ФСО симвастатина*.

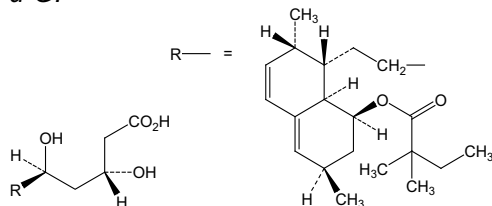
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

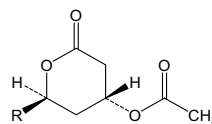
Если субстанция не содержит антиоксиданта — в атмосфере азота в воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ

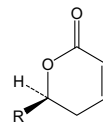
**Специфицированные примеси:** А, В, С, D, Е, F и G.



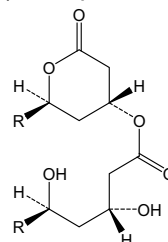
**А.** (3R,5R)-7-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-8-[(2,2-Диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8а-гексагидронафтаден-1-ил]-3,5-дигидрокси-гептановая кислота (гидроксикислота).



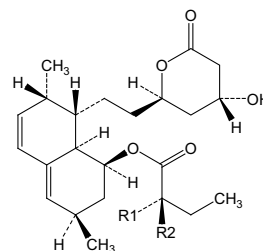
**В.** (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-(Ацетилокси)-6-оксотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафтаден-1-ил-2,2-диметилбутират (эфир уксусной кислоты).



**С.** (1S,3R,7S,8S,8aR)-3,7-Диметил-8-[2-[(2R)-6-оксо-3,6-дигидро-2H-пиран-2-ил]этил]-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафтаден-1-ил-2,2-диметилбутират (ангидросимвастатин).

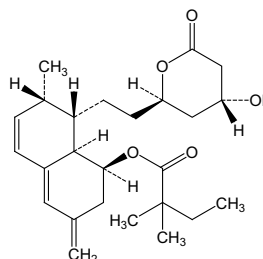


**Д.** (2R,4R)-2-[[[(1S,2S,6R,8S,8aR)-8-[(2,2-Диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8а-гексагидронафтаден-1-ил]этил]-6-оксотетрагидро-2H-пиран-4-ил (3R,5R)-7-[[[(1S,2S,6R,8S,8aR)-8-[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8а-гексагидронафтаден-1-ил]-3,5-дигидрокси]гептаноат (димер).



**Е.** R1=CH<sub>3</sub>, R2=H: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Гидрокси-6-оксотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафтаден-1-ил-(2S)-2-метилбутират (ловастатин).

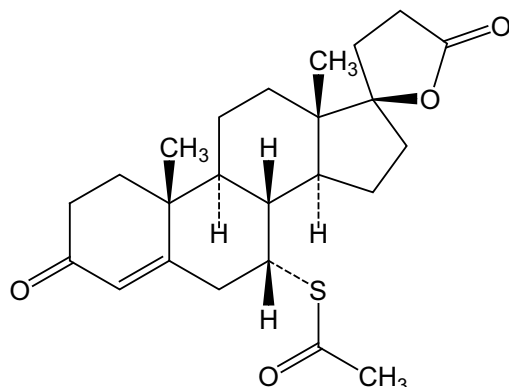
**F.** R1=H, R2=CH<sub>3</sub>: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Гидрокси-6-оксотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафтаден-1-ил-(2R)-2-метилбутират (эпилловастатин).



**Г.** (1S,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Гидрокси-6-оксотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил]-7-метил-3-метил-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафтаден-1-ил-2,2-диметилбутират.

**СПИРОНОЛАКТОН**

Spironolactonium

**SPIRONOLACTONE** $C_{24}H_{32}O_4S$ 

М.м. 416,6

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Спиронолактон содержит не менее 97,0% и не более 102,0% 7 $\alpha$ -(ацетилсульфанил)-3',4'-дигидроспиро[андрост-4-ен-17,2'(5'H)фуран]-3,5'-диона в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или желтовато-белый порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в 96% спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** раствор 50 г/л в хлороформе Р.

**Сравнение:** ФСО спиронолактона.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 20 мг ФСО спиронолактона растворяют в метиленхлориде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

**Подвижная фаза:** вода Р — циклогексан Р — этилацетат Р (1:24:75, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** К 10 мг испытуемого образца прибавляют 2 мл 50% (об/об) раствора кислоты серной Р и перемешивают. Образуется раствор оранжевого цвета с интенсивной желтовато-зеленой флуоресценцией. Полученный раствор осторожно нагревают. Окрашивание раствора переходит в темно-красное и выделяется сероводород, который обнаруживают по почернению бумаги свинцово-ацетатной Р. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды Р. Образуется опалесцирующий раствор желтовато-зеленого цвета (может выпадать осадок).

**ИСПЫТАНИЯ****Удельное оптическое вращение (2.2.7).**

От -33 до -37 в пересчете на сухое вещество. 0,100 г испытуемого образца растворяют в хлороформе Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 62,5 мг испытуемого образца растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана Р и доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 25,0 мг ФСО канренона растворяют в 1 мл тетрагидрофурана Р и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 1 мл испытуемого раствора смешивают с 1 мл раствора сравнения (b) и доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

**Раствор сравнения (е).** 0,50 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

— колонка из нержавеющей стали длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза: ацетонитрил Р — тетрагидрофуран Р — вода Р (8:18:74, об/об/об);

— скорость подвижной фазы: 1,8 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм и 283 нм;

— объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (d) и (е) при длине волны 254 нм и по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (с) при длине волны 283 нм;

— время хроматографирования: 2-кратное время удерживания спиронолактона.

**Пригодность хроматографической системы:**

— разрешение: не менее 1,4 между пиками канренона и спиронолактона на хроматограмме раствора сравнения (d);

– отношение сигнал/шум: не менее 6 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (е).

*Предельное содержание примесей:*

– сумма других примесей (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора при длине волны 254 нм сумма площадей всех пиков, кроме пиков, соответствующих спиронолактону и канренону, не должна превышать площадь пика, соответствующего спиронолактону на хроматограмме раствора сравнения (а) (не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (е) (0,05%));

– канренон (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора при длине волны 283 нм площадь пика, соответствующего канренону, не должна превышать площадь пика канренона на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей (не более 1,0%): к процентному содержанию суммы других примесей (при длине волны 254 нм) прибавляют процентное содержание канренона (при длине волны 283 нм).

**Свободные меркаптосоединения.** К 2,0 г испытуемого образца прибавляют 20 мл воды *P*, встряхивают в течение 1 мин и фильтруют. К 10 мл полученного фильтрата прибавляют 0,05 мл 0,01 *M* раствора йода и 0,1 мл раствора крахмала *P* и перемешивают. Должно появиться синее окрашивание.

**Хром.** Не более 0,005% (50 ppm). 0,20 г испытуемого образца помещают в платиновый тигель, прибавляют 1 г калия карбоната *P* и 0,3 г калия нитрата *P*. Осторожно нагревают до расплавления и прокалывают при температуре от 600°C до 650°C до образования золы. Охлаждают, полученный остаток растворяют как можно полнее в 10 мл воды *P* при осторожном нагревании, фильтруют и доводят водой *P* до объема 20 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,5 г мочевины *P* и 14% (об/об) раствор кислоты серной *P* до кислой реакции среды. После прекращения выделения пузырьков газа прибавляют 1 мл 14% (об/об) раствора кислоты серной *P*, доводят водой *P* до объема 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида *P*. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски стандартного раствора, приготовленного следующим образом: 1 мл 14% (об/об) раствора кислоты серной *P* прибавляют к 0,50 мл свежеприготовленного раствора 28,3 мг/л калия дихромата *P*, доводят водой *P* до объема 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Спинолактон в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем. 5,0 полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 238 нм.

Содержание  $C_{24}H_{32}O_4S$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 470.

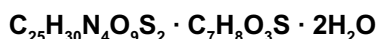
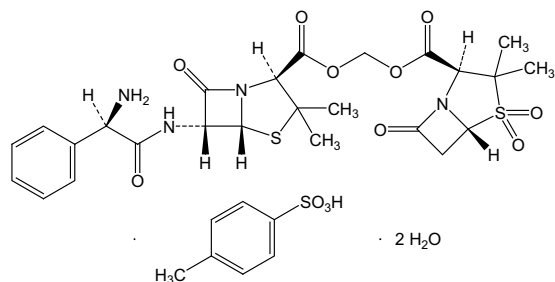
#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### СУЛЬТАМИЦИЛЛИНА ТОЗИЛАТ ДИГИДРАТ

*Sultamicillini tosilas dihydricus*

#### SULTAMICILLIN TOSILATE DIHYDRATE



**М. м. 803**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сультамициллина тозилат дигидрат содержит не менее 95,0% и не более 102,0% 4-метилбензенсульфоната метилена(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-аминофенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат(2*S*,5*R*)-3,3-диметил-4,4,7-триоксо-4*λ*<sup>6</sup>-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата дигидрата в пересчете на безводное и свободное от этилацетата вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО сультамициллина тозилата # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Удельное оптическое вращение (2.2.7).** От +178 до +195 в пересчете на безводное и свободное от этилацетата вещество. 1,000 г испытуемого образца растворяют в диметилформамиде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Используют свежеприготовленные растворы или хранят растворы при температуре от 2°C до 8°C в течение не более 6 ч.

**Раствор А. Метанол *P*1 — ацетонитрил *P*1 (20:80, об/об).**

**Раствор В.** 1,56 г натрия дигидрофосфата *P* растворяют в 900 мл воды *P*, прибавляют 7,0 мл кислоты фосфорной *P* и доводят водой *P* до объема 1000 мл.

**Контрольный раствор.** Раствор В — раствор А (30:70, об/об).

**Испытуемый раствор.** 70,0 мг испытуемого образца растворяют в 35 мл раствора А, обрабатывают ультразвуком в течение примерно 1 мин, прибавляют 13 мл раствора В, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение примерно 1 мин, доводят раствором В до объема 50,0 мл и перемешивают.

**Раствор сравнения (а).** 70,0 мг ФСО сультамициллина тозилата растворяют в 35 мл раствора А, обрабатывают ультразвуком в течение примерно 1 мин, прибавляют 13 мл раствора

В, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение около 1 мин, доводят раствором В до объема 50,0 мл и перемешивают.

**Раствор сравнения (b).** 15 мг испытуемого образца суспендируют в 20 мл раствора 0,4 г/л натрия гидроксида *P* и обрабатывают ультразвуком в ультразвуковой бане в течение примерно 5 мин. Прибавляют 20 мл раствора 0,36 г/л кислоты хлористоводородной *P* и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 0,200 г испытуемого образца растворяют в 70,0 мл раствора А, обрабатывают ультразвуком в течение примерно 1 мин, прибавляют 25,0 мл раствора В, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение примерно 1 мин, доводят объем раствора раствором В до 100,0 мл и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят контрольным раствором до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 32,3 мг ФСО ампициллина тригидрата (примесь В) и 7,0 мг ФСО сульбактама (примесь А) растворяют в воде *P* и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 3,5 мкм;

– температура: 25°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 4,68 г/л натрия дигидрофосфата *P*, доведенного кислотой фосфорной *P* до pH 3,0;

– подвижная фаза В: ацетонитрил *P*1;

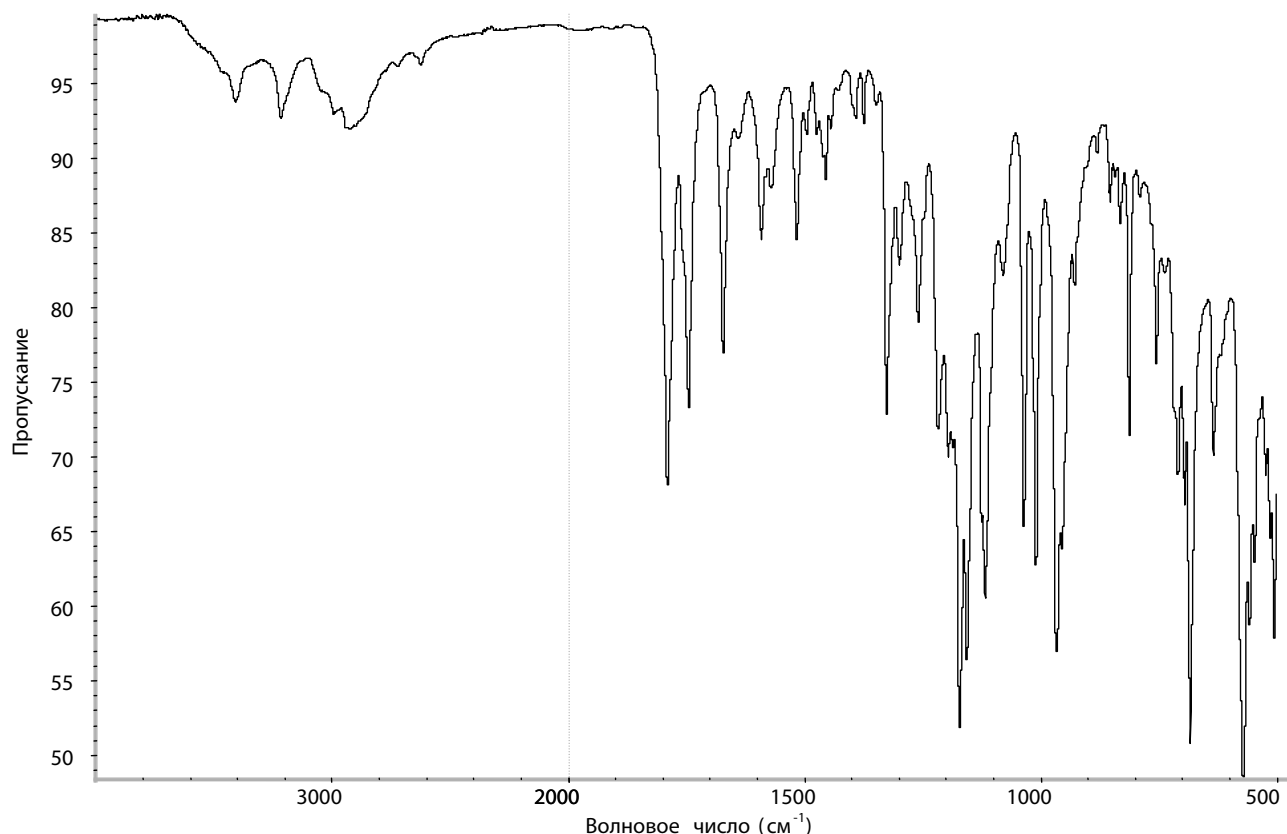


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сультамициллина тозилата.

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—15	95 → 30	5 → 70
15—16	30	70
16—16,5	30 → 95	70 → 5
16,5—20	95	5

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;  
– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

– объем вводимой пробы: по 5 мкл контрольного раствора, испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c) и (d).

Относительное удерживание (по отношению к сульфамициллину; время удерживания — около 9,3 мин): примесь А — около 0,41; пеницилловая кислота ампициллина — около 0,47; тозилат — около 0,50; примесь В — около 0,55; примесь С — около 0,94; примесь D — около 1,09; примесь F — около 1,23; примесь E — около 1,26; примесь G — около 1,42.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками пенициллановой кислоты ампициллина и тозилата и не менее 2,5 между пиками тозилата и примеси В.

Предельное содержание примесей:

– примесь В (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– примесь А (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0,5%);

– примеси С, D, E, F, G (не более 0,5% каждой): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С, D, E, F, G, не должны превышать 0,5 площади пика сульфамициллина на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,5%);

– любая другая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E, F, G, не должна превышать 0,5 площади пика сульфамициллина на хроматограмме раствора сравнения (c);

– сумма примесей (не более 4,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного пика, не должна превышать 4-кратную площадь пика сульфамициллина на хроматограмме раствора сравнения (c).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади пика сульфамицилли-

на на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,1%).

**Этилацетат.** Не более 2,0%. Парофазная газовая хроматография (2.2.28).

Испытуемый раствор. 0,200 г испытуемого образца растворяют в 7,0 мл смеси из воды Р и диметилформамида Р (1:99, об/об).

Раствор сравнения. 0,200 г этилацетата Р растворяют в 240 мл смеси из воды Р и диметилформамида Р (1:99, об/об) и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью из воды Р и диметилформамида Р (1:99, об/об) до объема 7,0 мл.

Флаконы плотно закрывают резиновыми пробками, покрытыми политетрафторэтиленом, и обжимают алюминиевыми колпачками. Встряхивают до получения однородного раствора.

Условия хроматографирования:

– колонка: капиллярная кварцевая длиной 50 м и внутренним диаметром 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р толщиной от 1,8 мкм до 3 мкм;

– газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

– линейная скорость газа-носителя: 35 см/с;

– деление потока: 1:5.

– параметры парофазного пробоотборника:

– равновесная температура: 105°C,

– время достижения равновесия: 45 мин,

– температура линии подачи газовой пробы: 110°C,

– время нахождения под давлением: 30 с;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—6	70
	6—16	70 → 220
	16—18	220
Блок ввода проб		140
Детектор		250

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: 1 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к диметилформамиду; время удерживания — около 14 мин): этилацетат — около 0,7.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод В).** Не более 0,002 % (20 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из метанола Р и ацетонитрила Р (40:60, об/об) и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb), полученного путем разведения эталонного раствора свинца (100 ppm

Pb) смесью из метанола P и ацетонитрила P (40:60, об/об).

**Вода** (2.5.12). Не менее 4,0 % и не более 6,0 %. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сультамициллина тозилат дигидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 2 проводят из разведения 1:10. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к сультамициллина тозилату штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание сультамициллина тозилата рассчитывают ( $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2 \cdot C_7H_8O_3S$ ) в процентах с учетом содержания сультамициллина ( $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$ ) в *ФСО сультамициллина тозилата*, умножая процентное содержание сультамициллина на 1,3502.

#### ХРАНЕНИЕ

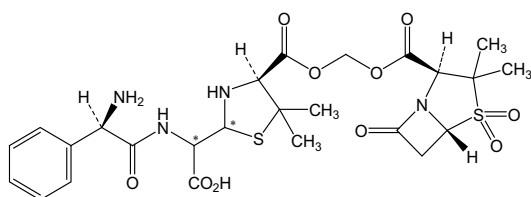
В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ

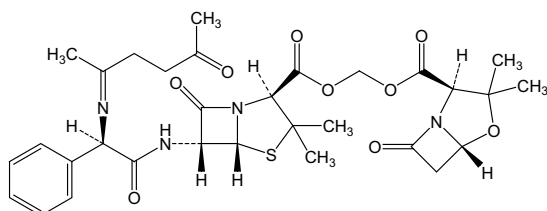
**Специфицированные примеси:** A, B, C, D, E, F, G.

A. Сульбактам.

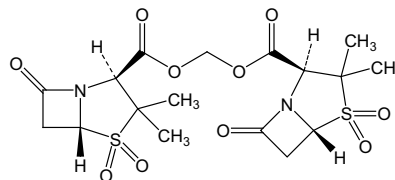
B. Ампициллин.



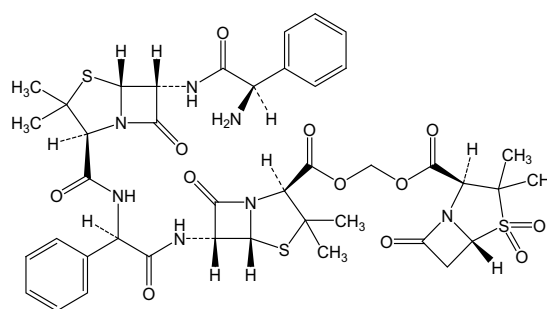
C. [[(2R)-Аминофенилацетил]амино][(4R)-4-[[[(2S,5R)-3,3-диметил-4,4,7-триоксо-4λ<sup>6</sup>-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]окси]метокси]карбонил]-5,5-диметилтиазолидин-2-ил]-уксусная кислота (пенициллиновые кислоты сультамициллина).



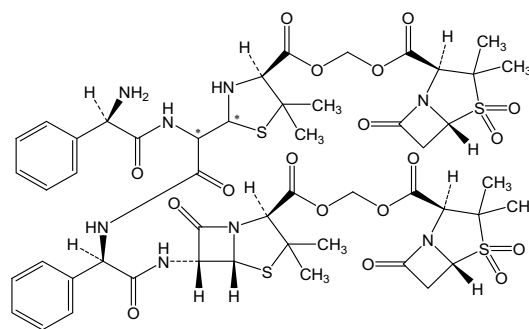
D. Метилен(2S,5R,6R)-3,3-диметил-6-[[[(2R)-[(1-метил-4-оксопентилиден)амино]фенилацетил]амино]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат(2S,5R)-3,3-диметил-7-оксо-4-окса-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат.



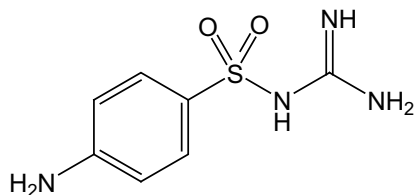
E. Метиленбис[(2S,5R)-3,3-диметил-4,4,7-триоксо-4λ<sup>6</sup>-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат] (метиленовый эфир сульбактама).



F. Метилен(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-[[[(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-аминофенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]амино]фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат(2S,5R)-3,3-диметил-4,4,7-триоксо-4λ<sup>6</sup>-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (ампициллинсультамициллинамид).



G. Метилен(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-[[[(2R)-аминофенилацетил]амино][(4S)-4-[[[[[(2S,5R)-3,3-диметил-4,4,7-триоксо-4λ<sup>6</sup>-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]окси]метокси]карбонил]-5,5-диметилтиазолидин-2-ил]ацетил]амино]фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат(2S,5R)-3,3-диметил-4,4,7-триоксо-4λ<sup>6</sup>-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (димер сультамициллина).

**СУЛЬФАГУАНИДИН (# СУЛЬГИН)***Sulfaguanidinum***SULFAGUANIDINE****C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S****М.м. 214,3****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Сульфагуанидин содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (4-аминофенилсульфонил)-гуанидина в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде и в 96% спирте, малорастворим в ацетоне, практически нерастворим в метиленхлориде. Растворяется в разведенных растворах минеральных кислот.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 189°C до 193°C. Определение проводят из высушенного испытуемого образца.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО сульфагуанидина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и величине основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Д.** 5 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор без дальнейшего подкисления дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

**Е.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора α-нафтола Р и 2 мл смеси из равных объемов воды Р и раствора натрия гипохлорита концентрированного Р. Появляется красное окрашивание.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** К 2,5 г испытуемого образца прибавляют 40 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, нагревают при температуре около 70°C в течение 5 мин, охлаждают при взбалтывании на ледяной бане в течение примерно 15 мин, фильтруют и доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 50 мл.

**Кислотность.** К 20 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего Р1. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

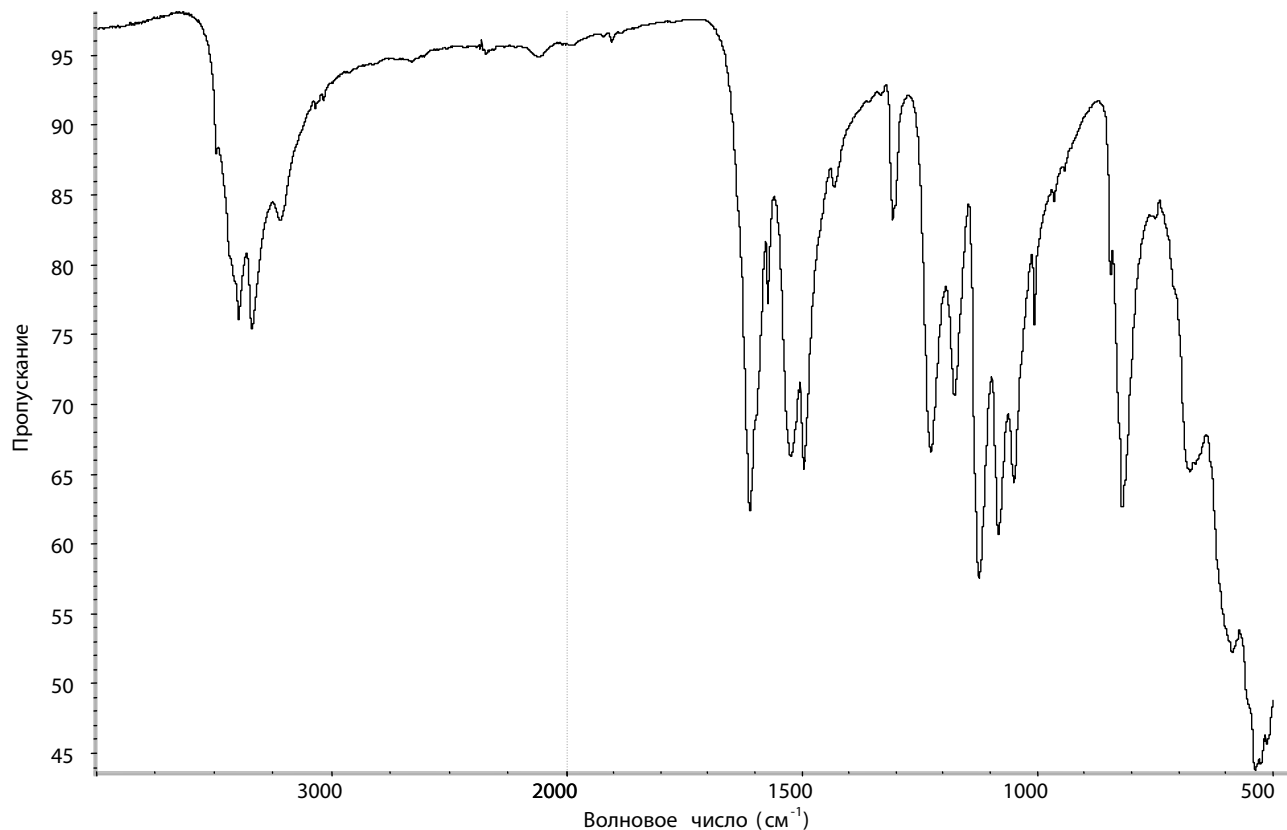


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сульфагуанидина.



**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 2 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО сульфатуанидина растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мл испытуемого раствора (b) доводят до объема 200 мл ацетоном Р.

**Раствор сравнения (c).** 5 мл раствора сравнения (b) доводят до объема 10 мл ацетоном Р.

**Раствор сравнения (d).** 10 мг сульфаниламида Р растворяют в испытуемом растворе (b) и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

**Подвижная фаза:** кислота муравьиная безводная Р — метанол Р — метилхлорид Р (10:20:70, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (d):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— **любая примесь:** на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,5%), и не более чем одно из таких пятен может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,25%).

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод F).** Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 8,0%. 1,000 г сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Сульфатуанидин в условиях испытаний обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 2 проводят из разведения 1:100, на питательную среду № 3 — из разведения 1:10.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

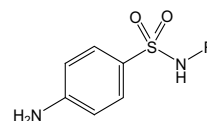
0,175 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и охлаждают раствор на ледяной бане. Проводят определение аминного азота в соединениях, которые содержат первичную аминогруппу (2.5.8). Конечную точку титрования определяют электрометрическим методом.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 21,42 мг C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

## ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ



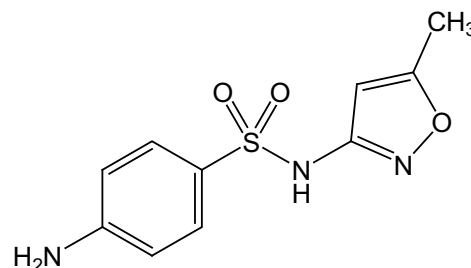
А. R = H: 4-Аминобензолсульфонамид (сульфаниламид).

В. R = CO-NH<sub>2</sub>: N-[(4-Аминофенил)сульфонил]мочевина (сульфакарбамид).

## СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ

*Sulfamethoxazolum*

## SULFAMETHOXAZOLE



C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

М.м. 253,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфаметоксазол содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 4-амино-N-(5-метил-изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко-растворим в ацетоне, умеренно растворим 96% спирте. Растворяется в разведенном растворе натрия гидроксида и в разведенных кислотах.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В.

*Вторая идентификация:* А, С, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 169°C до 172°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО сульфаметоксазола # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл смеси из раствора аммиака концентрированного Р и метанола Р (2:48, об/об) и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 20 мг ФСО сульфаметоксазола растворяют в 3 мл смеси из раствора аммиака концентрированного Р и метанола Р (2:48, об/об) и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> Р.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака разведенный Р1 — вода Р — нитрометан Р — диоксан Р (3:5:41:51, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 3/4 высоты пластинки.

**Высушивание:** сушат при температуре от 100°C до 105°C.

**Проявление:** просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**Д.** 5 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор

без дальнейшего подкисления дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и 5 мл воды Р.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>5</sub>, BY(КЖ)<sub>5</sub> или GY(ЗЖ)<sub>5</sub>.

**Кислотность.** К 1,25 г тонкоизмельченного испытуемого образца прибавляют 25 мл воды Р и нагревают при температуре 70°C в течение 5 мин. Охлаждают в ледяной воде в течение около 15 мин и фильтруют. К 20 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего Р1. При прибавлении не более 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окрашивание раствора должно измениться.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 45 мл подвижной фазы при помощи ультразвука при температуре около 45°C в течение 10 мин, охлаждают и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 1 мг испытуемого образца и 1 мг ФСО сульфаметоксазола приме-

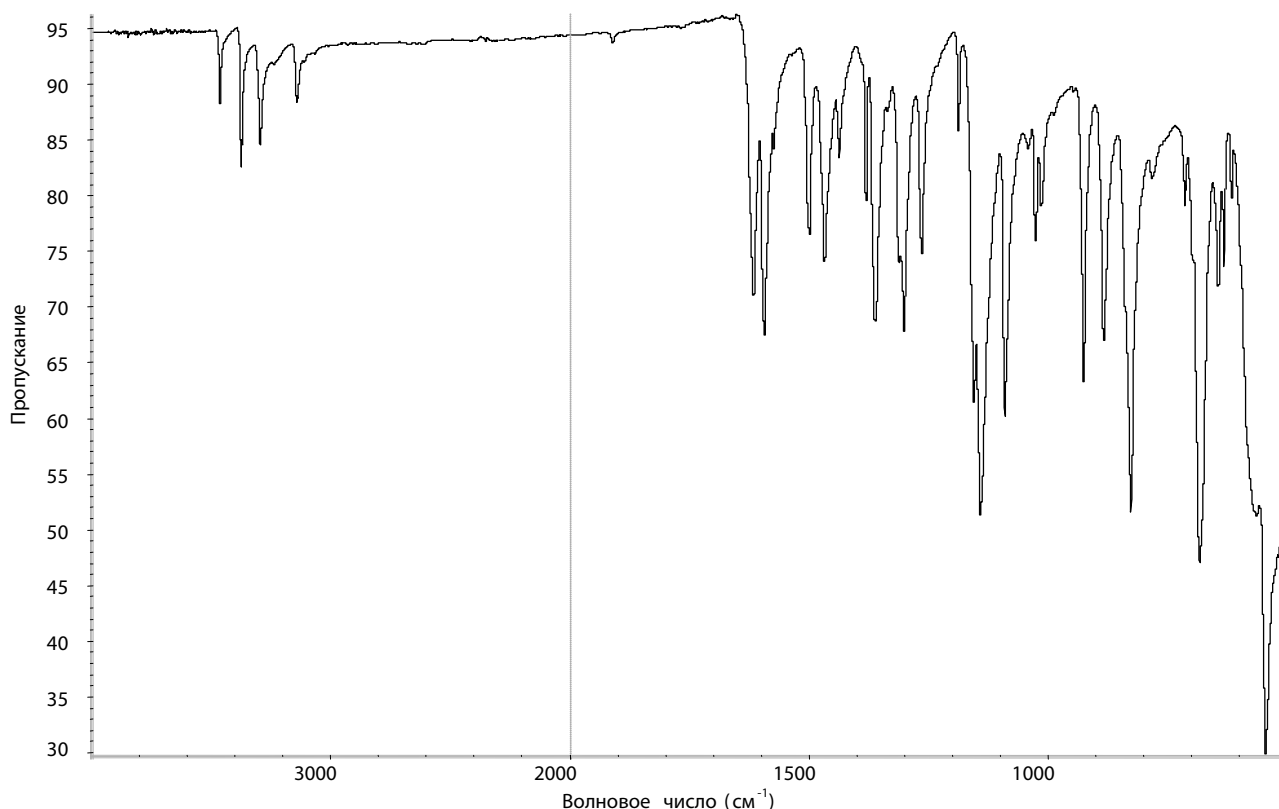


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сульфаметоксазола.

си А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мг ФСО сульфаметоксазола примеси F растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30°C;

– подвижная фаза: смешивают 35 объемов метанола Р2 и 65 объемов раствора 13,6 г/л калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенного раствором 20 г/л калия гидроксида Р до pH 5,3;

– скорость подвижной фазы: 0,9 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания сульфаметоксазола.

**Относительное удерживание** (по отношению к сульфаметоксазолу; время удерживания — около 10 мин): примесь D — около 0,3; примесь E — около 0,35; примесь F — около 0,45; примесь C — около 0,5; примесь А — около 1,2; примесь В — около 2,0.

**Условия хроматографирования:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 3,5 между пиками сульфаметоксазола и примеси А.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А, В, С, D, E (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пиков, соответствующих примесям А, В, С, D и E, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примесь F (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E и F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,025%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого об-

разца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сульфаметоксазол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия используют инактиватор — 4-аминобензойную кислоту Р, которую вносят в фосфатный буферный раствор и среды № 8 и № 11 из расчета 0,05 г на 1 л среды.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят определение первичного ароматического аминного азота (2.5.8), используя 0,200 г испытуемого образца. Конечную точку титрования определяют электрометрическим методом.

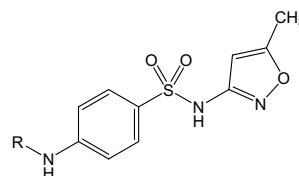
1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 25,33 мг  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ .

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

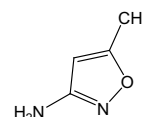
## ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** А, В, С, D, E, F.

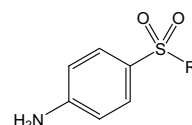


А. R = CO-CH<sub>3</sub>: N-[4-[(5-Метилизоксазол-3-ил)сульфамойл]фенил]ацетамид.

В. R = SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-lNH<sub>2</sub>: 4-[[[(4-Аминофенил)-сульфамойл]амино]-N-(5-метилизоксазол-3-ил)бензолсульфонамид.

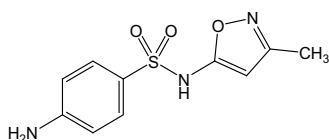


С. 5-Метилизоксазол-3-амин.



Д. R = OH: 4-Аминобензолсульфоновая кислота (сульфаниловая кислота).

Е. R = NH<sub>2</sub>: 4-Аминобензолсульфонамид (сульфаниламид).

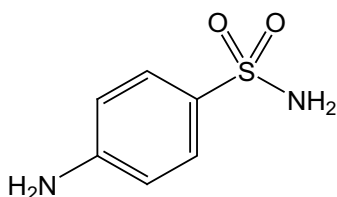


Г. 4-Амино-*N*-(3-метилизоксазол-5-ил)бензолсульфонамид.

## СУЛЬФАНИЛАМИД (# СТРЕПТОЦИД)

*Sulfanilamidum*

**SULFANILAMIDE**



**C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S**

**М.м. 172,2**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфаниламид содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 4-аминобензолсульфонамида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белые или желтовато-белые кристаллы либо мелкий порошок.

Малорастворим в воде, легкорастворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте,

практически нерастворим в метиленхлориде. Растворяется в растворах щелочных металлов и разведенных минеральных кислотах.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: В.*

*Вторая идентификация: А, С, D.*

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 164,5°C до 166,0°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО сульфаниламида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (а) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Д.** 5 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 *М* раствора кислоты хлористоводородной. 1 мл полученного раствора доводят водой *Р* до объема 10 мл. Полученный раствор без дальнейшего подкисления дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** К 2,5 г испытуемого образца прибавляют 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *Р*, нагревают при температуре 70°C в течение около 5 мин, охлаждают в ледяной воде в течение около 15 мин и фильтруют.

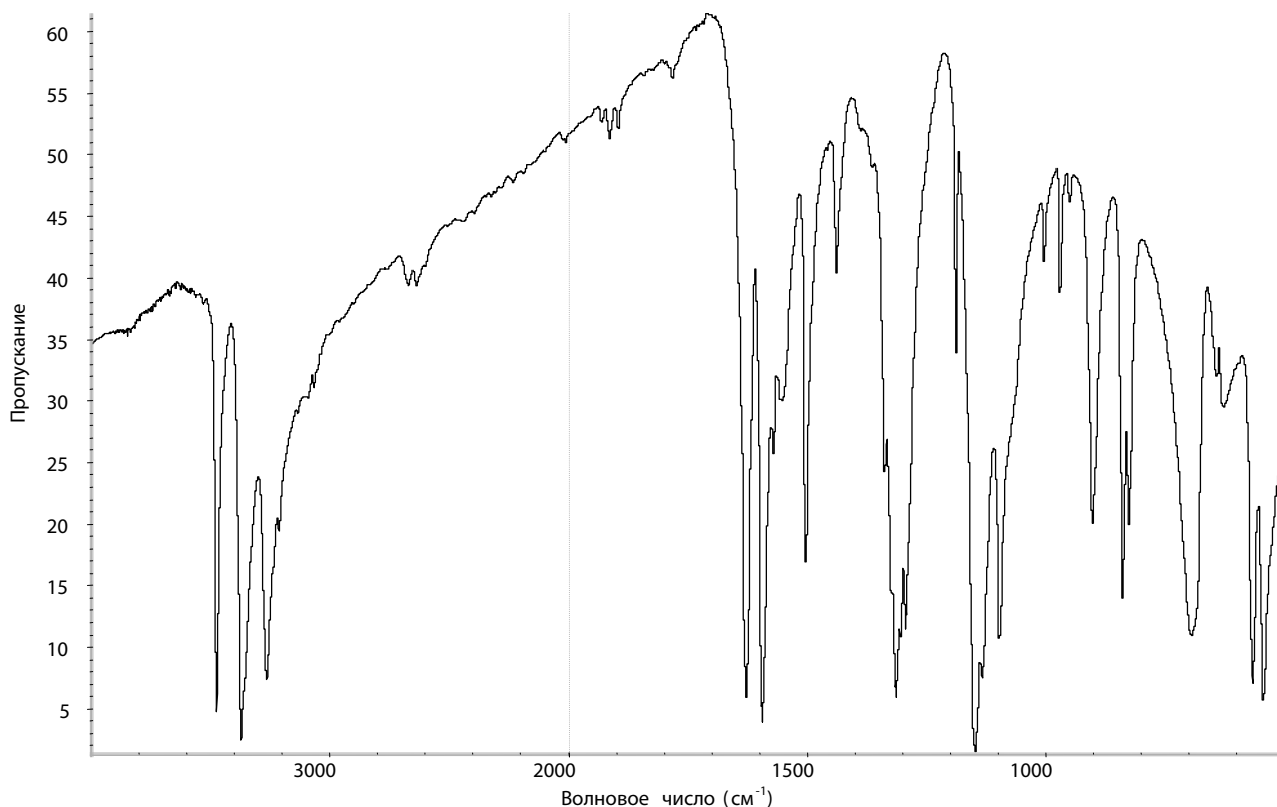


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сульфаниламида в дисках с калия бромидом *Р*.

**Кислотность.** К 20 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего Р1. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окрашивание раствора должно измениться.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 20 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл смеси из 2 объемов раствора аммиака концентрированного Р и 48 объемов метанола Р и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Испытуемый раствор (б).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в 0,5 мл раствора аммиака концентрированного Р и доводят метанолом Р до объема 5 мл (при необходимости нагревают до полного растворения).

**Раствор сравнения (а).** 20 мг ФСО сульфаниламида растворяют в 3 мл смеси из 2 объемов раствора аммиака концентрированного Р и 48 объемов метанола Р и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (б).** 1,25 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью из 2 объемов раствора аммиака концентрированного Р и 48 объемов метанола Р до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (с).** 20 мг испытуемого образца и 20 мг ФСО сульфамеразина растворяют в 3 мл смеси из 2 объемов раствора аммиака концентрированного Р и 48 объемов метанола Р и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака разведенный Р1 — вода Р — нитрометан Р — диоксан Р (3:5:40:50, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** при температуре от 100°C до 105°C.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (б) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002% (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сульфаниламид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия используют инактиватор — кислоту 4-аминобензойную Р, которую вносят в фосфатный буферный раствор и среды № 8 и № 11 из расчета 0,05 г на 1 л среды.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят определение аминного азота в первичной ароматической аминогруппе (2.5.8), используя 0,140 г испытуемого образца. Конечную точку титрования определяют электрометрическим методом.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,22 мг  $C_8H_9N_2O_3S \cdot H_2O$ .

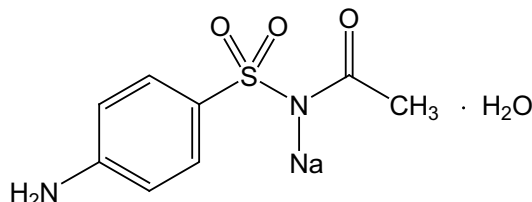
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### СУЛЬФАЦЕТАМИД НАТРИЯ (# СУЛЬФАЦИЛ НАТРИЯ)

*Sulfacetamidum natricum* (# *Sulfacylum-natrium*)

#### SULFACETAMIDE SODIUM



$C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$

М.м. 254,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфацил натрия содержит не менее 99,0% и не более 101,0% натрия ацетил[(4-аминофенил)сульфонил]азанида в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, малорастворим в этаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

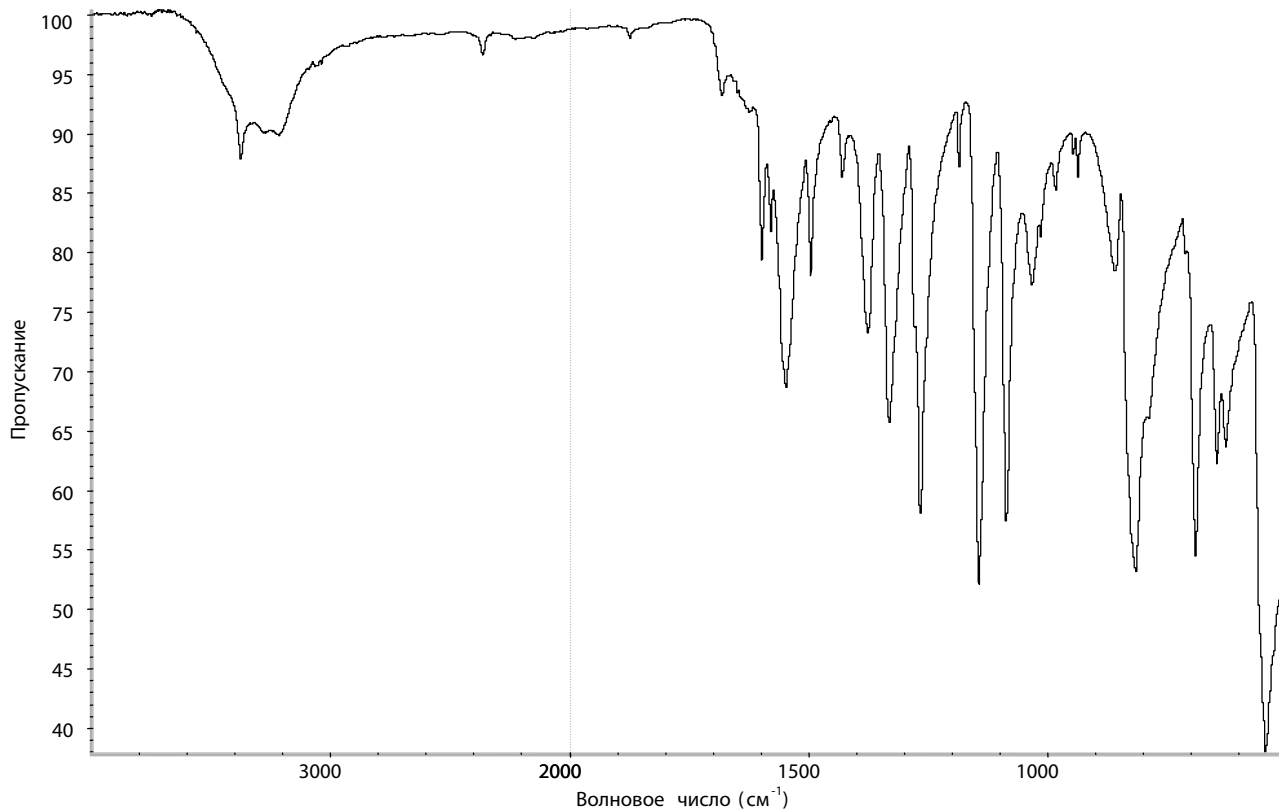


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сульфацетамида натрия.

**Испытуемый раствор.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в фосфатном буферном растворе pH 7,0 Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл доводят фосфатным буферным раствором pH 7,0 Р до объема 100,0 мл.

**Диапазон длин волн:** от 230 нм до 350 нм.

**Максимум поглощения:** при 255 нм.

**Удельный показатель поглощения в максимуме:** от 660 до 720 (безводное вещество).

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО сульфацетамида натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Температура плавления (2.2.14): от 181°C до 185°C. 1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют 6 мл кислоты уксусной разведенной Р и фильтруют. Осадок промывают небольшим количеством воды Р и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 4 ч.

**Д.** 1 мг осадка, полученного в идентификации С, растворяют при нагревании в 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1) с образованием оранжево-красного осадка.

**Е.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции (а) и (б) на натрий (2.3.1)

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)<sub>4</sub>.

**pH** (2.2.3). От 8,0 до 9,5. Измеряют pH раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием, испытание проводят с защитой от света.

**Испытуемый раствор.** 0,200 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5 мг ФСО сульфацетамида натрия и 5 мг сульфаниламида Р (примесь А) растворяют в 1,0 мл подвижной фазы.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р — метанол Р — вода для хроматографии Р (1:10:89, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 7-кратное время удерживания сульфацетамида.

Относительное удерживание (по отношению к сульфацетамиду; время удерживания — около 5 мин): примесь А — около 0,5.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками примеси А и сульфацетамида.

Предельное содержание примеси (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 0,5):

– примесь А (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,02% (200 ppm). 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. Прибавляют 25 мл кислоты уксусной разведенной Р, встряхивают в течение 30 мин и фильтруют. 15 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002% (20 ppm). 12 мл фильтрата, полученного в испытании «Сульфаты», должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не менее 6,0% и не более 8,0%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сульфацетамид натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в смеси из 50 мл воды Р и 20 мл кислоты хлори-

стоводородной разведенной Р. Полученный раствор охлаждают в ледяной бане и проводят определение аминного азота в первичной ароматической аминогруппе (2.5.8). Конечную точку титрования определяют электрометрическим методом.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 23,62 мг  $C_8H_9N_2NaO_3S$ .

#### ХРАНЕНИЕ

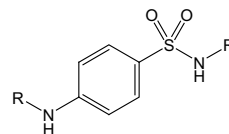
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.

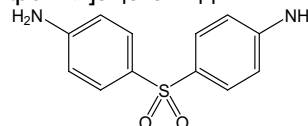
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): В, С, D.

А. Сульфаниламид.



В. R = CO-CH<sub>3</sub>, R' = H: N-(4-Сульфамоилфенил)ацетамид.

С. R = R' = CO-CH<sub>3</sub>: N-[[4-(Ацетиламино)-фенил]сульфонил]ацетамид.



D. 4,4'-Сульфонилдианилин (дапсон).

## ТАНИН

Tanninum

TANNIC ACID

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Танин представляет собой смесь эфиров глюкозы с галловой кислотой и 3-галлоилгалловой кислотой.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтовато-белый или слегка коричневый аморфный легкий порошок либо блестящие пластинки.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в ацетоне, в 96% спирте и в 85% глицерине, практически нерастворим в метиленхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 0,1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой P до объема 5 мл и прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида P1. Появляется черное с синим оттенком окрашивание, которое переходит в зеленое при прибавлении 1 мл кислоты серной разведенной P.

**В.** К 1 мл раствора S прибавляют 3 мл раствора 1 г/л желатина P. Смесь становится мутной и образуется хлопьевидный осадок.

**С.** 0,1 мл раствора S доводят водой P до объема 5 мл и прибавляют 0,3 мл раствора бария гидроксида P. Образуется зеленовато-синий осадок.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 4,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Декстрины, камедь, соли, сахара.** К 2 мл раствора S прибавляют 2 мл 96 % спирта P. Раствор должен быть прозрачным. К полученному раствору прибавляют 1 мл эфира P. Раствор должен оставаться прозрачным в течение не менее 10 мин.

**Смоли.** К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл воды P. Раствор должен оставаться прозрачным (2.2.1) в течение не менее 15 мин.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 12,0 %. 0,200 г испытуе-

мого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Танин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:50, на питательную среду № 2 — из разведения 1:20, на питательные среды № 3 и № 8 — из разведения 1:50.

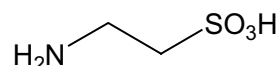
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте # в воздухо-непроницаемом контейнере.

## # ТАУРИН (# ТАУФОН)

*Taurinum (Taufonum)*

**TAURINE**



$\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$

М.м. 125,15

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таурин содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % 2-аминоэтансульфоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

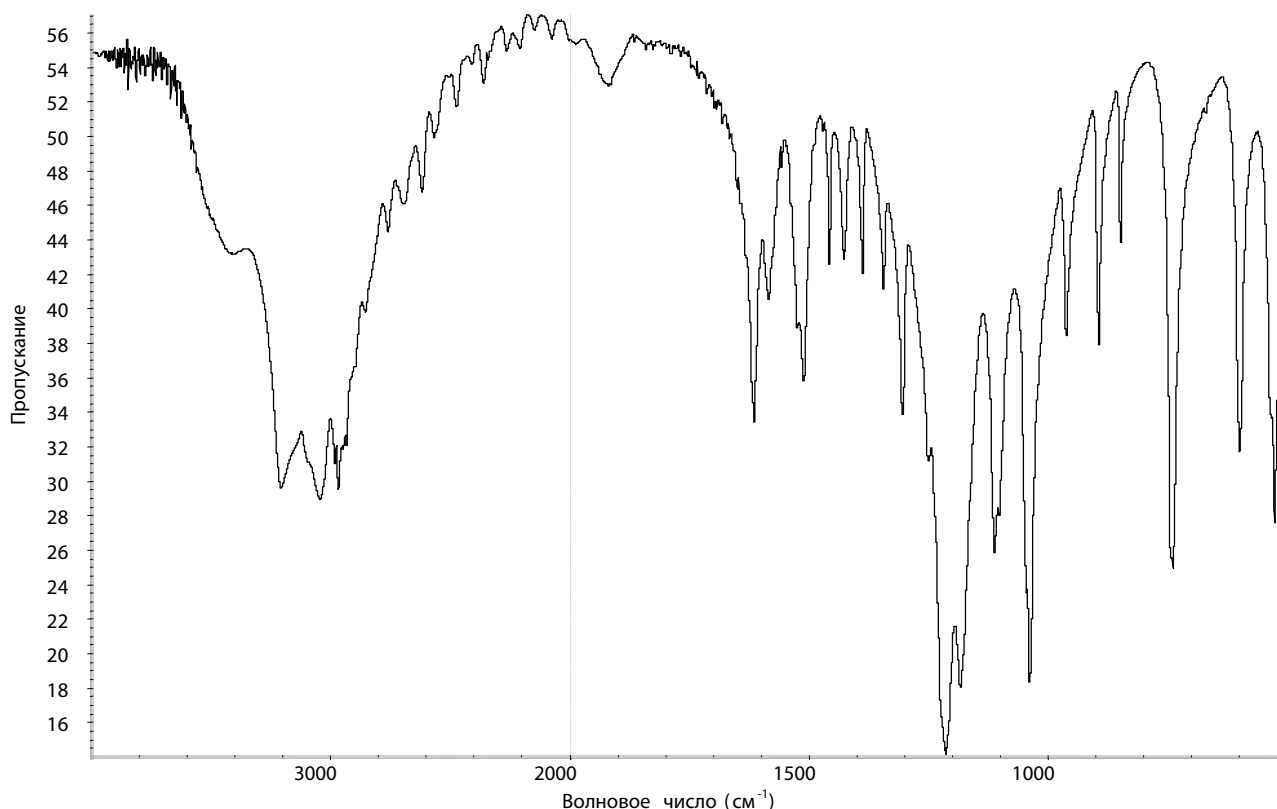


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО таурина в дисках с калия бромидом P.



## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, практически нерастворим в этаноле и в хлороформе.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО таурина или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** 0,05 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*. К полученному раствору прибавляют 1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида и 3 капли раствора фенолфталеина *P*. Появляется красное окрашивание. Прибавляют 1 мл формалина *P*, предварительно нейтрализованного по раствору фенолфталеина *P*. Раствор становится бесцветным.

**С.** 0,05 г испытуемого образца помещают в тигель, растворяют в 1 мл раствора 20 г/л калия нитрата *P* в кислоте азотной *P* и сжигают на плитке до прекращения выделения паров, затем в муфельной печи до получения белого остатка. Содержимое тигля переносят в пробирку с помощью 2 мл воды *P*. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл 1 *M* раствора кислоты хлористоводородной и 0,2 мл раствора бария хлорида *P2*. Образуется белый осадок.

## ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления** (2.2.14). От 321°C до 323°C с разложением.

**Раствор S.** 0,4 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Сопутствующие примеси.** Не более 0,2 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 0,2 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора доводят водой *P* до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

*Подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная *P* — бутанол *P* — вода *P* — 96 % спирт *P* (0,1:10:15:15, об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и высушивают при

температуре от 100°C до 105°C в течение 5 мин.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора кроме основного пятна допускается только одно дополнительное пятно, которое должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,011 % (110 ppm). Раствор 0,45 г испытуемого образца растворяют в 15,0 мл воды *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,014 % (140 ppm). 1,07 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 15,0 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод A). Не более 0,02 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на соли аммония. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P*.

**Мышьяк** (2.4.2, метод B). Не более 0,0002 % (2 ppm). 0,25 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на мышьяк.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2,0 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,2 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 2 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый раствор должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Таурин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды *P*, прибавляют 5 мл раствора формальдегида *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 12,52 мг  $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$ .

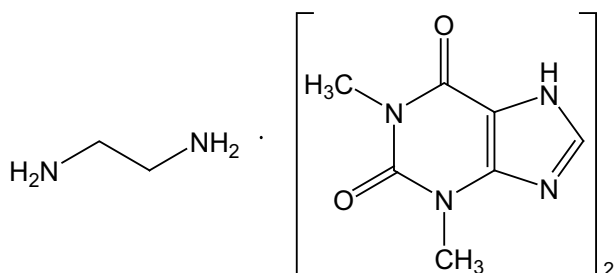
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

# ТЕОФИЛЛИН-ЭТИЛЕНДИАМИН (# ЭУФИЛЛИН, # АМИНОФИЛЛИН)

*Theophyllinum et ethylenediaminum*

**THEOPHYLLINE-ETHYLENEDIAMINE**



$C_2H_8N_2 \cdot (C_7H_8N_4O_2)_2$

**М.м. 420,4**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Теofilлин-этилендиамин содержит не менее 84,0% и не более 87,4% теofilлина ( $C_7H_8N_4O_2$ ; М.м. 180,2) в пересчете на безводное вещество и не менее 13,5% и не более 15,0% этилендиамина ( $C_2H_8N_2$ ; М.м. 60,1) в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый порошок либо гранулы.

Легкорастворим в воде (поглощая углекислый газ, раствор мутнеет), практически нерастворим в этаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, С, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, E, F.

1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют по каплям при встряхивании 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и фильтруют. Для идентификации А, В, D и F используют осадок, для идентификации С — фильтрат.

**А.** Температура плавления (2.2.14) осадка, промытого водой Р и высушенного при температуре от 100°C до 105°C: от 270°C до 274°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* осадок промывают водой Р и сушат при температуре от 100°C до 105°C.

*Сравнение:* ФСО теofilлина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** К фильтрату прибавляют 0,2 мл бензоилхлорида Р, подщелачивают раствором натрия гидроксида разведенным Р, интенсивно встряхивают и фильтруют. Остаток на фильтре промывают 10 мл воды Р, растворяют в 5 мл горячего 96% спирта Р и прибавляют 5 мл воды Р. Температура плавления (2.2.14) полученного осадка, промытого водой Р и высушенного при температуре от 100°C до 105°C: от 248°C до 252°C.

**Д.** К 10 мг осадка прибавляют 1,0 мл раствора 360 г/л калия гидроксида Р, нагревают в водяной бане при температуре 90°C в течение 3 мин и прибавляют 1,0 мл раствора кислоты сульфаниловой диазотированной Р. Медленно появляется красное окрашивание. Проводят контрольный опыт.

**Е.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода» как указано в разделе «Испытания».

**Ф.** Осадок дает реакцию на ксантины (2.3.1).

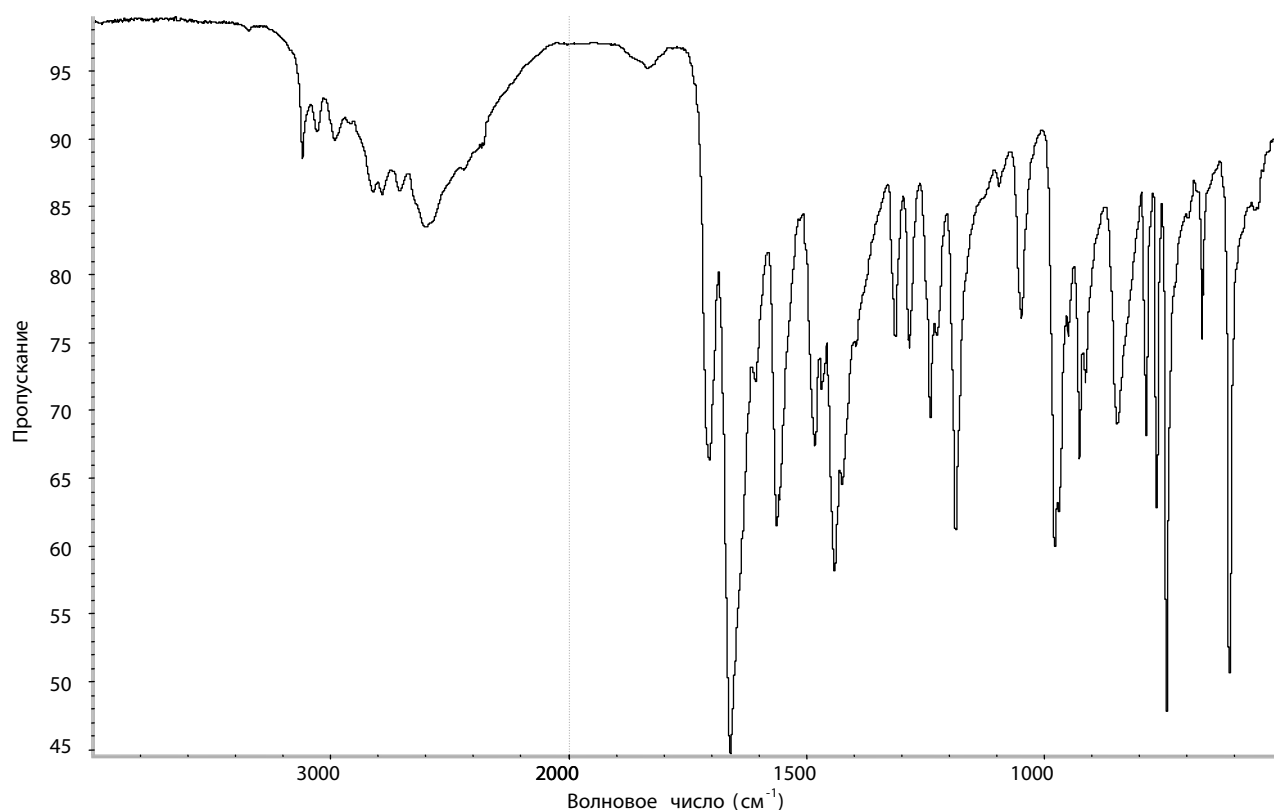


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО теofilлина.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют при осторожном нагревании в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)<sub>6</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,2 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 2 мл воды *P* и доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения.** 0,5 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля  $F_{254}$  *P*.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный *P* — ацетон *P* — хлороформ *P* — бутанол *P* (10:30:30:40, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Предельное содержание примесей:**

— **любая примесь** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод C). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не более 1,5%. 2,000 г испытуемого образца растворяют в 20 мл пиридина безводного *P*.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Теофиллин-этилендиамин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Этилендиамин.** 0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл воды *P*, прибавляют 0,1 мл раствора бромкрезолового зеленого *P* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до появления зеленого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 3,005 мг  $C_7H_8N_4O_2$ .

**Теофиллин.** 0,200 г испытуемого образца сушат при температуре 135°C до постоянной массы. Остаток растворяют при нагревании в 100 мл воды *P*, охлаждают, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, встряхивают, прибавляют 1 мл раствора бромтимолового синего *P* и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг  $C_7H_8N_4O_2$ .

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

**ТЕОФИЛЛИН-ЭТИЛЕНДИАМИН ГИДРАТ (# ЭУФИЛЛИН ГИДРАТ, # АМИНОФИЛЛИН ГИДРАТ)**

*Theophyllinum et ethylenediaminum hydricum*

**THEOPHYLLINE-ETHYLENEDIAMINE HYDRATE**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Теофиллин-этилендиамин гидрат содержит не менее 84,0% и не более 87,4% теофиллина ( $C_7H_8N_4O_2$ ; М.м. 180,2) в пересчете на безводное вещество и не менее 13,5% и не более 15,0% этилендиамина ( $C_2H_8N_2$ ; М.м. 60,1) в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый порошок или гранулы.

Легкорастворим в воде (поглощая углекислый газ, раствор мутнеет), практически нерастворим в этаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**Первая идентификация:** B, C, E.

**Вторая идентификация:** A, C, D, E, F.

1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют по каплям при встряхивании 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и фильтруют. Для идентификации A, B, D и F используют осадок, для идентификации C — фильтрат.

**A.** Температура плавления (2.2.14) осадка, промытого водой *P* и высушенного при температуре от 100°C до 105°C: от 270°C до 274°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** осадок промывают водой *P* и сушат при температуре от 100°C до 105°C.

**Сравнение:** ФСО теофиллина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** К фильтрату прибавляют 0,2 мл бензоилхлорида *P*, подщелачивают раствором натрия гидроксида разведенным *P*, интенсивно встряхивают и фильтруют. Остаток на фильтре

промывают 10 мл воды *P*, растворяют в 5 мл горячего 96% спирта *P* и прибавляют 5 мл воды *P*. Температура плавления (2.2.14) полученного осадка, промытого водой *P* и высушенного при температуре от 100°C до 105°C: от 248°C до 252°C.

**D.** К 10 мг осадка прибавляют 1,0 мл раствора 360 г/л калия гидроксида *P*, нагревают в водяной бане при температуре 90°C в течение 3 мин и прибавляют 1,0 мл раствора кислоты сульфаниловой диазотированной *P*. Медленно появляется красное окрашивание. Проводят контрольный опыт.

**E.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода» как указано в разделе «Испытания».

**F.** Осадок дает реакцию на ксантины (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют при осторожном нагревании в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)<sub>6</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,2 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 2 мл воды *P* и доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения.** 0,5 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля  $F_{254}$  *P*.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный *P* — ацетон *P* — хлороформ *P* — бутанол *P* (10:30:30:40, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Предельное содержание примесей:**

— **любая примесь** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод C). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не менее 3,0% и не более 8,0%. 0,50 г испытуемого образца растворяют в 20 мл пиридина безводного *P*.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Теофиллин-этилендиамин гидрат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

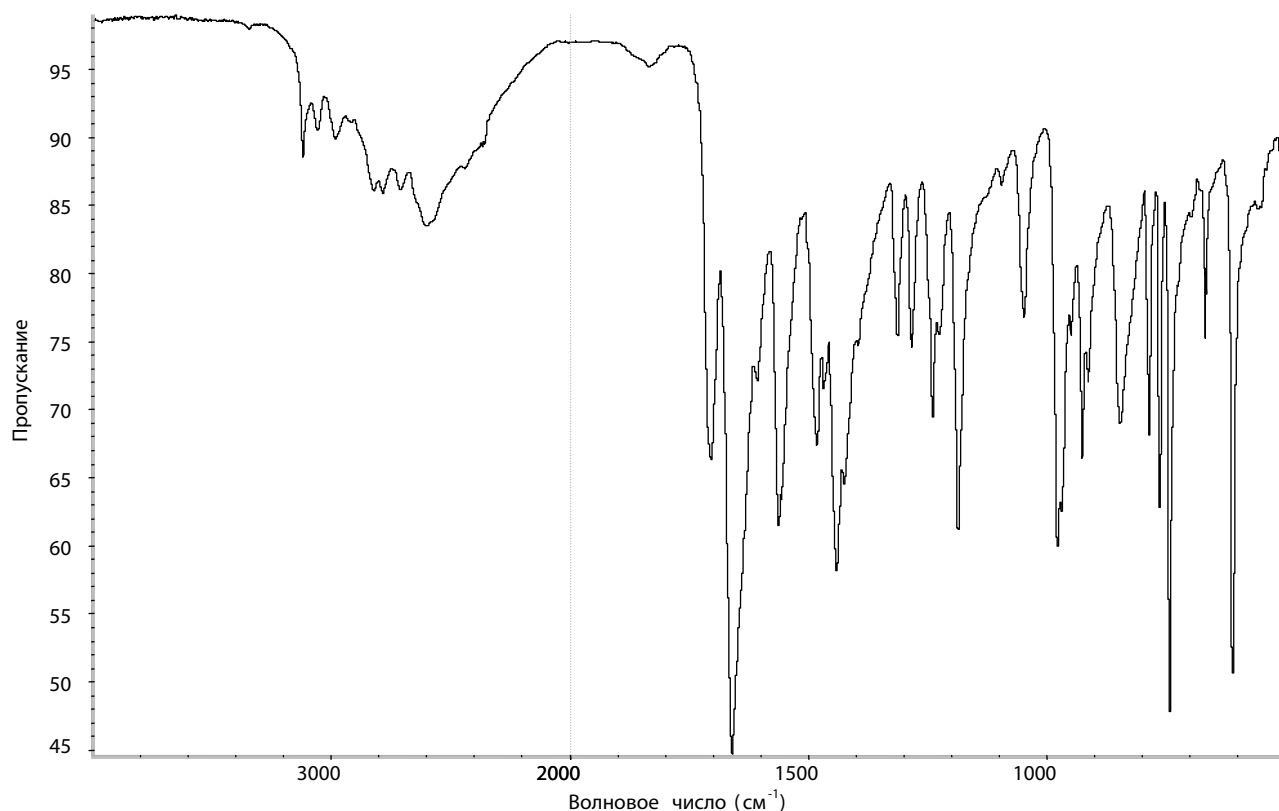


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО теофиллина.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Этилендиамин.** 0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл воды *P*, прибавляют 0,1 мл раствора бромкрезолового зеленого *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлористоводородной до появления зеленого окрашивания.

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной соответствует 3,005 мг  $C_2H_8N_2$ .

**Теофиллин.** 0,200 г испытуемого образца сушат при температуре 135°C до постоянной массы. Остаток растворяют при нагревании в 100 мл воды *P*, охлаждают, прибавляют 20 мл 0,1 *M* раствора серебра нитрата, встряхивают, прибавляют 1 мл раствора бромтимолового синего *P1* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг  $C_7H_8N_4O_2$ .

## ХРАНЕНИЕ

В заполненном доверху воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

**# ТЕОФИЛЛИН-ЭТИЛЕНДИАМИН  
ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ  
(# ЭУФИЛЛИН ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ,  
# АМИНОФИЛЛИН ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ)**

*Theophyllum et ethylenediaminum  
pro injectionibus*

**THEOPHYLLINE-ETHYLENEDIAMINE  
FOR INJECTION**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Теофиллин-этилендиамин для инъекций содержит не менее 75,0 % и не более 82,0 % теофиллина ( $C_7H_8N_4O_2$ ; *M.m.* 180,2) в пересчете на безводное вещество и не менее 18,0 % и не более 22,0 % этилендиамина ( $C_2H_8N_2$ ; *M.m.* 60,1) в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый порошок либо гранулы.

Легкорастворим в воде (поглощая углекислый газ, раствор мутнеет), практически нерастворим в этаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *B, C, E.*

Вторая идентификация: *A, C, D, E, F.*

1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют по каплям при встряхивании 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и фильтруют. Для идентификации *A, B, D* и *F* используют осадок, для идентификации *C* — фильтрат.

**A.** Температура плавления (2.2.14) осадка, промытого водой *P* и высушенного при температуре от 100°C до 105°C: от 270°C до 274°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* осадок промывают водой *P* и сушат при температуре от 100°C до 105°C.

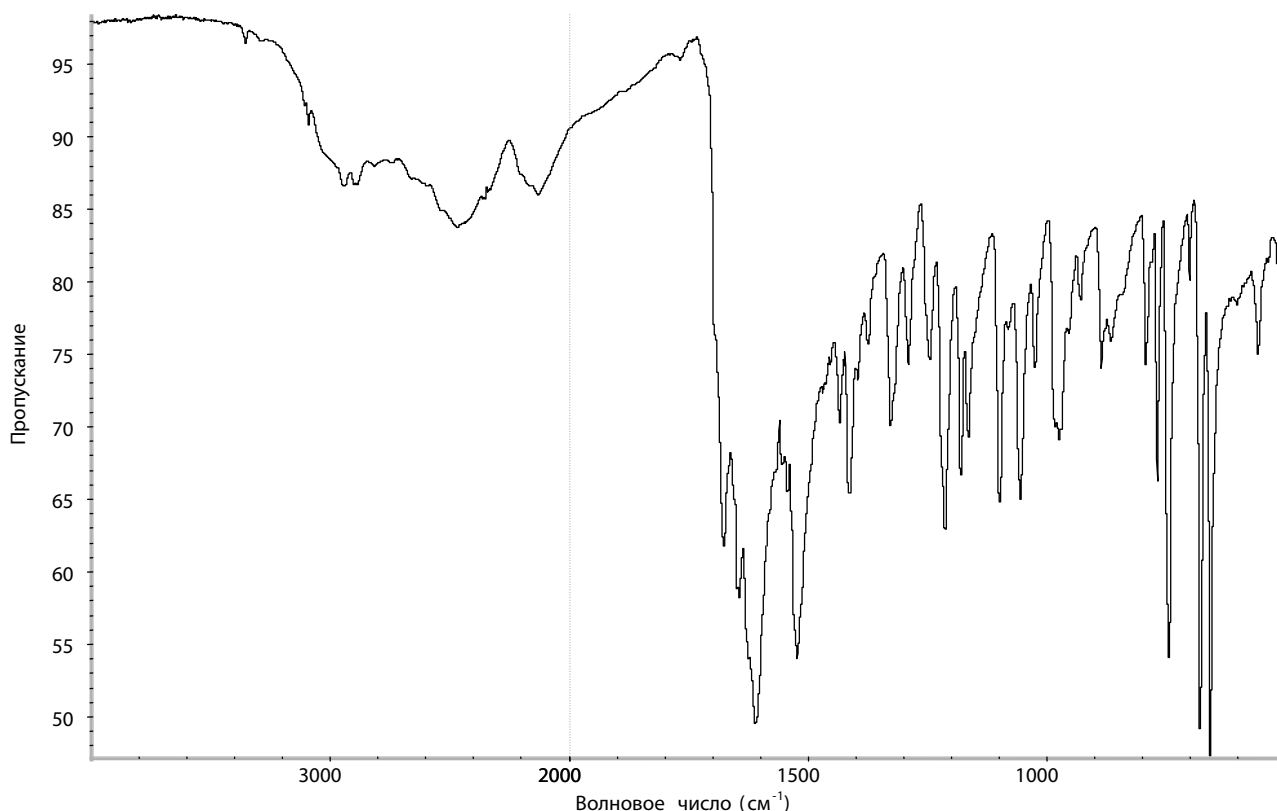


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания теофиллина-этилендиамина.

**Сравнение:** спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** К фильтрату прибавляют 0,2 мл бензоилхлорида *P*, подщелачивают раствором натрия гидроксида разведенным *P*, интенсивно встряхивают и фильтруют. Остаток на фильтре промывают 10 мл воды *P*, растворяют в 5 мл горячего 96% спирта *P* и прибавляют 5 мл воды *P*. Температура плавления (2.2.14) полученного осадка, промытого водой *P* и высушенного при температуре от 100°C до 105°C: от 248°C до 252°C.

**Д.** К 10 мг осадка прибавляют 1,0 мл раствора 360 г/л калия гидроксида *P*, нагревают в водяной бане при температуре 90°C в течение 3 мин и прибавляют 1,0 мл раствора кислоты сульфаниловой diaзотированной *P*. Медленно появляется красное окрашивание. Проводят контрольный опыт.

**Е.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода» как указано в разделе «Испытания».

**Ф.** Осадок дает реакцию на ксантины (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют при встряхивании в 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным или не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)<sub>7</sub>.

**pH** (2.2.3). От 8,5 до 10,0. 0,4 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,2 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 2 мл воды *P* и доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения.** 0,5 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля  $F_{254}$  *P*.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный *P* — ацетон *P* — хлороформ *P* — бутанол *P* (10:30:30:40, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не ин-

тенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,02% (200 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 15 мл воды дистиллированной *P*, прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, интенсивно встряхивают и фильтруют. Фильтр и осадок промывают водой дистиллированной *P* и доводят объем фильтрата и промывной жидкости до 20 мл этим же растворителем. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001% (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не более 4,5%. 0,50 г испытуемого образца растворяют в 20 мл пиридина безводного *P*.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Пирогенность** (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиrogenным. Тест-доза — 12 мг испытуемого образца в 0,5 мл раствора 9 г/л натрия хлорида *P* в воде для инъекций *P* на 1,0 кг массы тела кролика.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Теофиллин-этилендиамин для инъекций в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Этилендиамин.** 0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл воды *P*, прибавляют 0,1 мл раствора бромкрезолового зеленого *P* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до появления зеленого окрашивания.

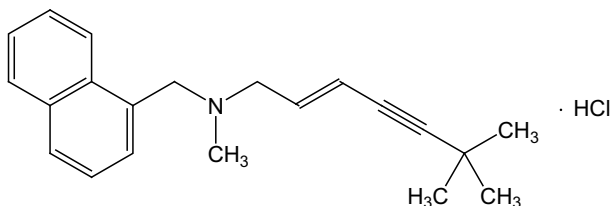
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 3,005 мг  $C_2H_8N_2$ .

**Теофиллин.** 0,200 г испытуемого образца сушат при температуре 135°C до постоянной массы. Остаток растворяют при нагревании в 100 мл воды *P*, охлаждают, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, встряхивают, прибавляют 1 мл раствора бромтимолового синего *P*1 и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг  $C_7H_8N_4O_2$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

**ТЕРБИНАФИНА ГИДРОХЛОРИД***Terbinafini hydrochloridum***TERBINAFINE HYDROCHLORIDE****C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N · HCl****М.м. 327,9****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Тербинафина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (2E)-N,6,6-триметил-N-(нафтален-1-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амин гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый порошок.

Очень мало растворим или малорастворим в воде, легко растворим в этаноле и в метаноле, малорастворим в ацетоне.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО тербинафина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1). В качестве растворителя используют этанол Р.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят с защитой от света.

*Смесь растворителей.* Метанол Р1 — вода Р — ацетонитрил Р1 (25:25:50, об/об/об).

*Испытуемый раствор.* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. Приготовленный раствор выдерживают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм в течение 1 ч.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

— колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 300±60 м<sup>2</sup>/г и размером пор 12 нм;

— подвижная фаза: ацетонитрил Р1 — метанол Р1 — раствор 1,74 г/л дикалия гидрофосфата Р, доведенный кислотой фосфорной Р до рН 7,5, (50:25:25, об/об/об);

— скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 224 нм;

— объем вводимой пробы: 20 мкл;

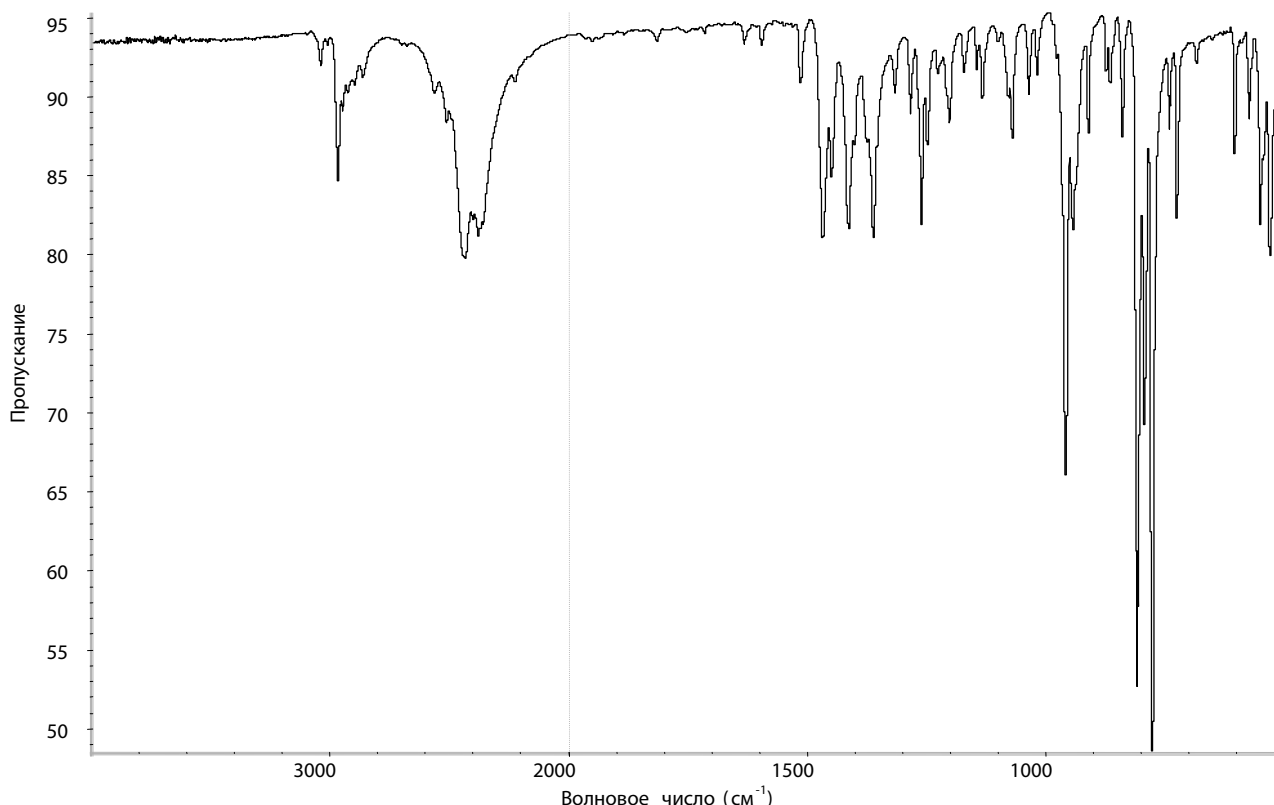


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО тербинафина гидрохлорида.

— время хроматографирования: 2-кратное время удерживания тербинафина.

**Относительное удерживание** (по отношению к тербинафину; время удерживания — около 31 мин): примесь А — около 0,15; примесь С — около 0,8; примесь В — около 0,9; примесь D — около 1,5.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

— **разрешение:** не менее 2,0 между пиком примеси В и пиком тербинафина.

**Предельное содержание примесей:**

— **примесь В** (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

— **любая другая примесь** (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

— **сумма примесей** (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Тербинафина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:20, на питательные среды, № 8 и № 11 — из разведения 1:10. Посев на питательную среду № 2 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к тербинафину гидрохлориду штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96% спирта Р, прибавляют 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 32,79 мг  $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$ .

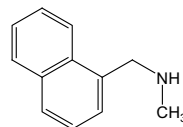
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

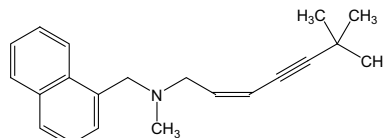
#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** В.

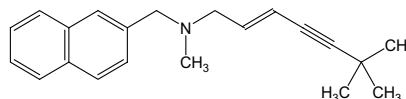
**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, С, D.



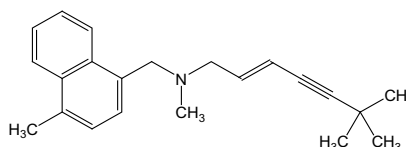
А. N-Метил-N-(нафтаген-1-ил)метанамина.



В. (2Z)-N,6,6-Триметил-N-(нафтаген-1-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амин (цис-тербинафин).



С. (2E)-N,6,6-Триметил-N-(нафтаген-2-илметил)гепт-2-ен-4-ин-1-амин (транс-тербианфин).



Д. (2E)-N,6,6-Триметил-N-[(4-метилнафтаген-1-ил)метил]гепт-2-ен-4-ин-1-амин (4-метилтербинафин).

## # ТЕРПЕНТИННОЕ МАСЛО ОЧИЩЕННОЕ (# СКИПИДАР)

*Terebinthinae oleum rectificatum*

#### TURPENTINE OIL

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Терпентинное масло — эфирное масло, полученное из древесины или смолы растений видов *Pinus* (*Pinaceae*) методом перегонки с водяным паром и очищенное подходящим методом. Содержит не менее 85% суммы терпенов в пересчете на α-пинен.



## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная летучая жидкость с характерным запахом без осадка и воды.

Практически нерастворимо в воде, растворимо в 96% спирте. Смешивается с эфиром, хлороформом, петролейным эфиром и жирными маслами.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 3 мл испытуемого образца очень осторожно, по стенке, не взбалтывая, прибавляют 1 мл раствора 5 г/л *п*-диметиламинобензальдегида в кислоте серной *P*. На границе раздела слоев появляется коричневатое-красное кольцо.

**В.** Газовая хроматография (2.2.28).

*Испытуемый раствор.* 0,200 г испытуемого образца помещают в пробирку с притертой пробкой и прибавляют 2 мл 96% спирта *P*. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* 0,100 г  $\alpha$ -пинена *P* помещают в пробирку с притертой пробкой и прибавляют 2 мл 96% спирта *P*. Раствор используют свежеприготовленным.

Условия хроматографирования:

– колонка металлическая длиной 1 м и внутренним диаметром 3 мм, заполненная подходящим инертным носителем (размер частиц 150—180 мкм), импрегнированным 15% макрогола 20 000 *P*;

– детектор: пламенно-ионизационный;

– газ-носитель: азот для хроматографии *P* или аргон *P*;

– скорость газа-носителя: 30 мл/мин;

– объем вводимой пробы: 1 мкл;

– температура: колонка — 60°C; блок ввода проб — 150°C; детектор — 200°C.

*Относительное удерживание* (по отношению к  $\alpha$ -пинену):  $\beta$ -пинен — около 1,3; кар-3-ен — около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы:*

– число теоретических тарелок: не менее 500 для пика  $\alpha$ -пинена на хроматограмме раствора сравнения;

– разрешение: не менее 1,0 для пиков  $\alpha$ -пинена и  $\beta$ -пинена на хроматограмме испытуемого раствора.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее четырех пиков, три из которых —  $\alpha$ -пинен,  $\beta$ -пинен и кар-3-ен.

## ИСПЫТАНИЯ

**Относительная плотность** (2.2.5). От 0,855 до 0,863.

**Показатель преломления** (2.2.6). От 1,467 до 1,472.

**Температурные пределы перегонки** (2.2.11). От 153°C до 160°C.

**Кислотное число** (2.5.1). Не более 0,7.

**Жирные и минеральные масла** (2.8.7). Испытуемый образец должен выдерживать испытание на жирные и минеральные масла.

**Перекиси.** 2 мл испытуемого образца смешивают с раствором 0,02 г бензидина *P* в 2 мл спирта (95 %, об/об) *P*. Не должно появляться красное окрашивание (допускается желтое окрашивание).

**Альдегиды.** Кусочек натрия гидроксида *P* (размером около 6—10 мм) помещают в сухую пробирку, прибавляют 3 мл свежеперегнанного испытуемого образца и выдерживают в течение 4 ч. Жидкость над осадком не должна окрашиваться в коричневый или желто-коричневый цвет.

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Терпентинное масло очищенное в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия при посеве на питательные среды используют инактиватор — полисорбат 80 *P*.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца доводят 96% спиртом *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 50,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 210 нм, используя 96% спирт *P* в качестве компенсационного раствора.

Содержание суммы терпенов (*X*) в пересчете на  $\alpha$ -пинен в процентах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 100}{237,5 \cdot m \cdot 2} = \frac{A \cdot 5000}{237,5 \cdot m},$$

где:

237,5 — удельный показатель поглощения  $\alpha$ -пинена;

*A* — оптическая плотность испытуемого раствора;

*m* — масса навески испытуемого образца, г.

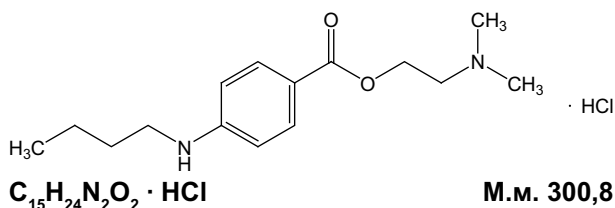
## ХРАНЕНИЕ

В заполненном доверху воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре не выше 15°C.

ТЕТРАКАИНА ГИДРОХЛОРИД  
(# ДИКАИН)

*Tetracaini hydrochloridum*

**TETRACAINE HYDROCHLORIDE**



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тетракаина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-(диметила-

мино)этил-4-(бутиламино)бензоата гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, растворим в 96% спирте.

Температура плавления: около 148°C; в случае присутствия двух разных кристаллических форм с температурами плавления около 134°C и около 139°C — от 134°C до 147°C.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В, D.

*Вторая идентификация:* В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО тетракаина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** К 10 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 1 мл раствора аммония тиоцианата Р. Образуется белый кристаллический осадок. Полученный осадок перекристаллизовывают из воды Р и сушат при температуре 80°C в течение 2 ч. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов: около 131°C.

**С.** К 5 мг испытуемого образца прибавляют 0,5 мл азотной кислоты дымящейся Р, выпаривают на водяной бане досуха, охлаждают, растворяют остаток в 5 мл ацетона Р и прибавляют 1 мл 0,1 М спиртового раствора калия гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание.

**Д.** Раствор S дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор S1.** 2 мл раствора S доводят водой Р до объема 10 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,5. 1 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 10 мл.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием либо хранят их при температуре от 2°C до 8°C.

**Смесь растворителей.** Ацетонитрил Р — вода Р (20:80, об/об).

**Испытуемый раствор.** 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей

и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** Содержимое контейнера ФСО тетракаина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В и С) растворяют в 2 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

— температура: 30°C;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: 1,36 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р, прибавляют 0,5 мл кислоты фосфорной Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

— подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—3	80	20
3—18	80 → 40	20 → 60
18—23	40	60

— скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 300 нм;

— объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, В и С, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО тетракаина для проверки пригодности хроматографической системы.

**Относительное удерживание** (по отношению к тетракаину; время удерживания — около 8 мин): примесь А — около 0,3; примесь В — около 1,7; примесь С — около 2,1.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

— разрешение: не менее 5 между пиками тетракаина и примеси В.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,6; для примеси С — 0,7):

— примесь А (не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

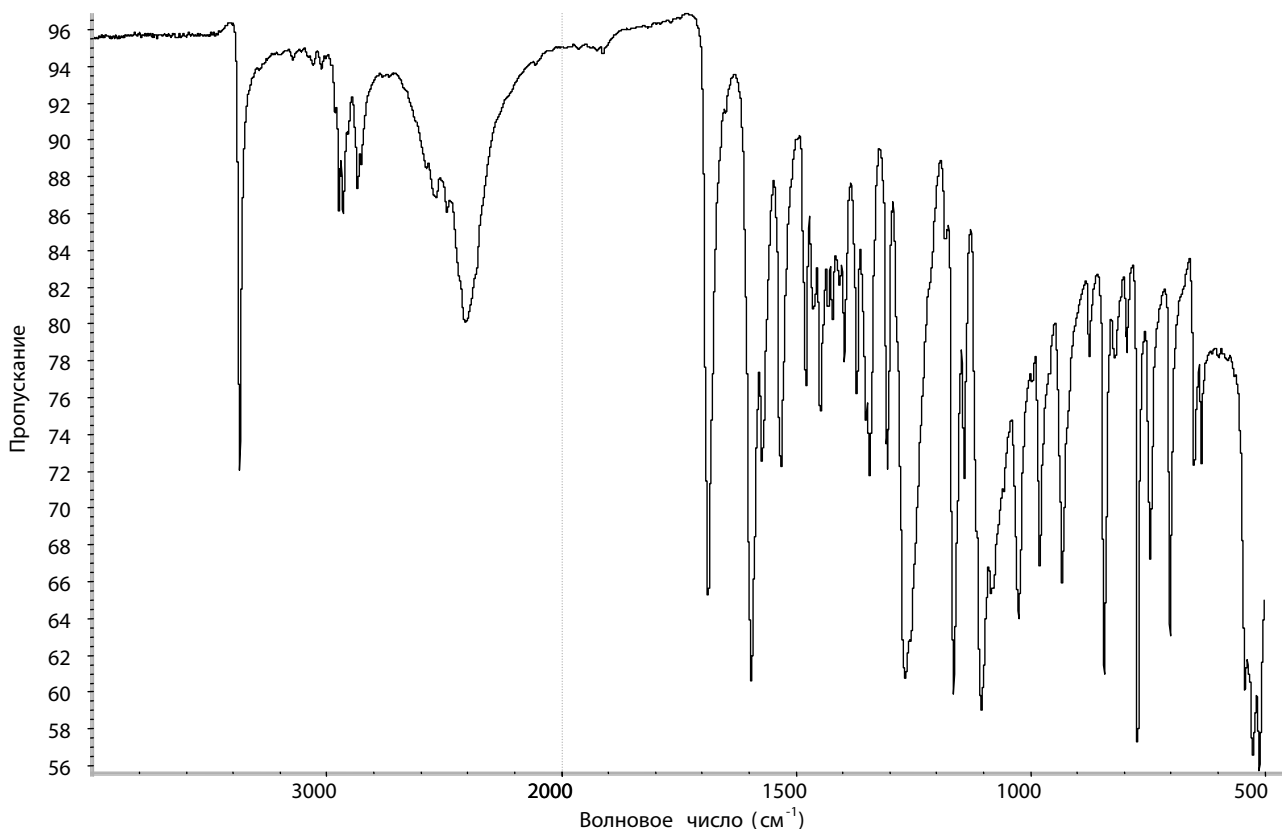


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО тетракаина гидрохлорида.

– *примеси В, С* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и С, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001% (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Тетракаина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96% спирта Р, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

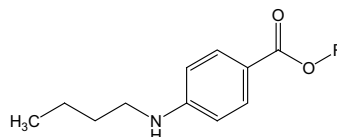
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 30,08 мг  $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

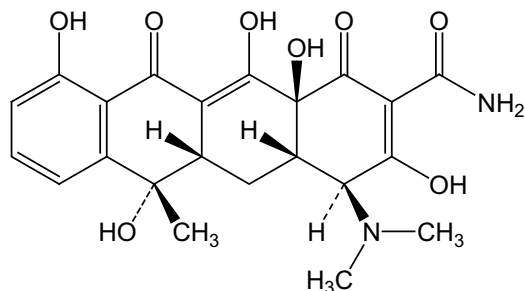
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А, В, С.*  
А. 4-Аминобензойная кислота.



В. R = H: 4-(Бутиламино)бензойная кислота.  
С. R = CH<sub>3</sub>: Метил-4-(бутиламино)бензоат.

**ТЕТРАЦИКЛИН***Tetracyclinum***TETRACYCLINE** $C_{22}H_{24}N_2O_8$ 

М.м. 444,4

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Тетрациклин содержит не менее 88,0% и не более 102,0% (4*S*,4*aS*,5*aS*,6*S*,12*aS*)-4-(диметиламино)-3,6,10,12,12*a*-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагидротетрацен-2-карбоксамида в пересчете на сухое вещество.

Получают с использованием штаммов *Streptomyces aerofaciens* или любым другим способом.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Желтый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде и в метаноле, растворим в 96% спирте и в метаноле, умеренно растворим в ацетоне. Растворяется в разведенных кислотах и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 5 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 5 мг ФСО тетрациклина гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 5 мг ФСО тетрациклина гидрохлорида, 5 мг демеклоциклина гидрохлорида *P* и 5 мг окситетрациклина гидрохлорида *P* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного  $F_{254}$  *P*.

*Подвижная фаза:* смешивают 20 объемов ацетонитрила *P*, 20 объемов метанола *P* и 60 объемов раствора 63 г/л щавелевой кислоты *P*, доведенного раствором аммиака концентрированным *P* до pH 2.

*Наносимый объем пробы:* 1 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 3/4 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

– на хроматограмме видны три полностью разделенных пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**В.** К 2 мг испытуемого образца прибавляют 5 мл кислоты серной *P*. Появляется фиолетово-красное окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 2,5 мл воды *P*. Окраска раствора изменяется на желтую.

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 мл кислоты азотной разведенной *P* и 5 мл воды *P*, встряхивают и прибавляют 1 мл раствора серебра нитрата *P2*. Полученный раствор по степени мутности не превышает смесь из 1 мл кислоты азотной разведенной *P*, 5 мл воды *P* и 1 мл раствора серебра нитрата *P2*.

**ИСПЫТАНИЯ**

**pH** (2.2.3). От 3,5 до 6,0. 0,1 г испытуемого образца суспендируют в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -260 до -280 в пересчете на сухое вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в 0,1 *M* растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 *M* растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 25,0 мг ФСО тетрациклина гидрохлорида растворяют в 0,01 *M* растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 12,5 мг ФСО 4-эпитетрациклина гидрохлорида растворяют в 0,01 *M* растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* 10,0 мг ФСО ангидротетрациклина гидрохлорида растворяют в 0,01 *M* растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (д).* 10,0 мг ФСО 4-эпиангидротетрациклина гидрохлорида растворяют в 0,01 *M* растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (е).* К 1,0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 2,0 мл раствора сравнения (б), 5,0 мл раствора сравнения (д) и до-

дят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 25,0 мл.

**Раствор сравнения (f).** К 40,0 мл раствора сравнения (b) прибавляют 20,0 мл раствора сравнения (c), 5,0 мл раствора сравнения (d) и доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 200,0 мл.

**Раствор сравнения (g).** 1,0 мл раствора сравнения (c) доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сополимером стирол-дивинилбензола Р с размером частиц 8 мкм;

- температура: 60°C;

- подвижная фаза: 80,0 г 2-метил-2-пропанола Р переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл с использованием 200 мл воды Р, прибавляют 100 мл раствора 35 г/л дикалия гидрофосфата Р, доведенного до pH 9,0 кислотой фосфорной разведенной Р, 200 мл раствора 10 г/л тетрабутиламмония гидросульфата Р, доведенного до pH 9,0 раствором натрия гидроксида разведенным Р, и 10 мл раствора 40 г/л натрия эдетата Р, доведенного до pH 9,0 раствором натрия гидроксида разведенным Р, и доводят водой Р до объема 1000,0 мл;

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (e), (f) и (g).

**Пригодность хроматографической системы:**

- разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси А (первый пик) и тетрациклина (второй пик) на хроматограмме раствора сравнения (e); не менее 8,0 между пиками тетрациклина и примеси D (третий пик) на хроматограмме раствора сравнения (e); при необходимости изменяют концентрацию 2-метил-2-пропанола в подвижной фазе;

- отношение сигнал/шум: не менее 3 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (g);

- фактор асимметрии: не более 1,25 для пика тетрациклина на хроматограмме раствора сравнения (e).

**Предельное содержание примесей:**

- примесь А (не более 5,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f);

- примесь В (не более 2,0%) (элюируется в хвосте основного пика): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать 0,4 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (f);

- примесь С (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси С не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f);

- примесь D (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси D не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f);

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод С).** Не более 0,005 % (50 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2,5 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Рb) Р.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 13,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,5%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Тетрациклин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят из максимально допустимого разведения для выявления устойчивых к тетрациклину штаммов.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

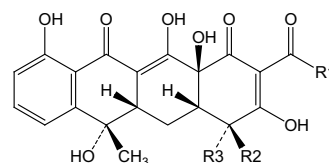
**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_{22}H_{24}N_2O_8$  рассчитывают в процентах.

## ХРАНЕНИЕ

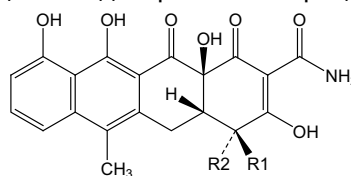
В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ



A. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = H, R3 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: (4R,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(Диметиламино)-3,6,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид (4-эпитетрациклин).

B. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R3 = H: (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-2-Ацетил-4-(диметиламино)-3,6,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-4a,5a,6,12a-тетрагидротетрацен-1,11(4H,5H)-дион (2-ацетил-2-декарбамоилтетрациклин).



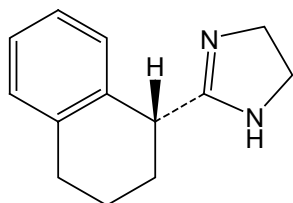
С. R1 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R2 = H: (4S,4aS,12aS)-4-(Диметиламино)-3,10,11,12a-тетрагидрокси-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагидротетрацен-2-карбоксамид (ангидротетрациклин).

Д. R1 = H, R2 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: (4R,4aS,12aS)-4-(Диметиламино)-3,10,11,12a-тетрагидрокси-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагидротетрацен-2-карбоксамид (4-эпиангидротетрациклин).

## ТЕТРИЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД (# ТЕТРАГИДРОЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД)

*Tetryzolini hydrochloridum*

**TETRYZOLINE HYDROCHLORIDE**



и энантиомер · HCl

**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> · HCl**

**М.м. 236,7**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тетризолина гидрохлорид содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % 2-[(1*RS*)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]-4,5-дигидро-1*H*-имидазола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, в этаноле и в 96 % спирте, практически нерастворим в ацетоне.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО *тетризолина гидрохлорида* # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** 50 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28).

*Испытуемый раствор.* 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси 1 *M* *раствор натрия гидроксида* — метанол *P* (25:75, об/об) и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью 1 *M* *раствор натрия гидроксида* — метанол *P* (25:75, об/об) до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью 1 *M* *раствор натрия гидроксида* — метанол *P* (25:75, об/об) до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка капиллярная кварцевая длиной 25 м и внутренним диаметром 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана *P* (толщина слоя 1 мкм);

— детектор: пламенно-ионизационный;

— газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;

— деление потока: 1:40;

— скорость газа-носителя: 2,5 мл/мин;

— температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—8	160
	8—11	160 → 220
	11—15	220
Блок ввода проб		220
Детектор		220

— объем водимой пробы: 1 мкл.

*Относительное удерживание* (по отношению к тетризолину; время удерживания — около 12 мин): примесь А — около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения:

— отношение сигнал/шум: не менее 50 для основного пика.

*Предельное содержание примесей:*

— примесь А (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения;

— любая другая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения;

— сумма примесей (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C.

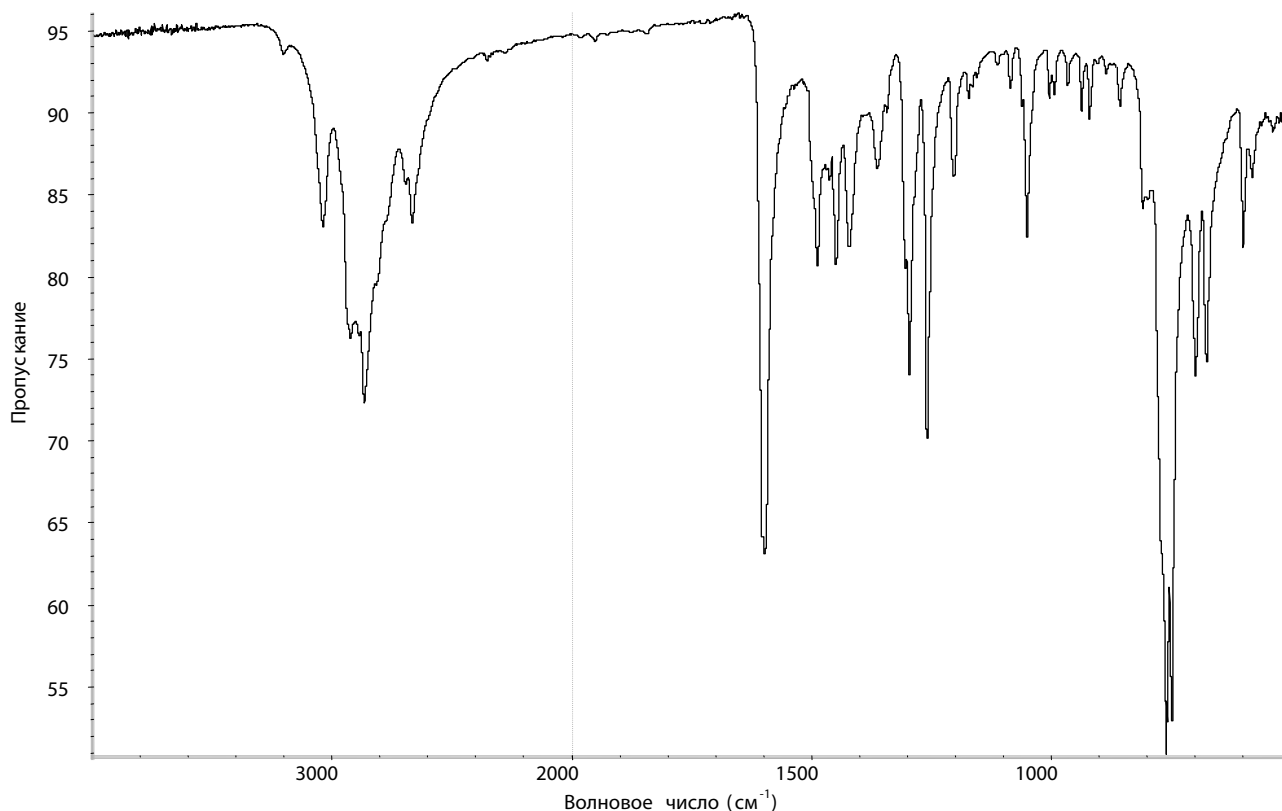


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО тетраизолина гидрохлорида.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод А).** Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Тетризолина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 100 мл смеси *кислота уксусная безводная Р — ангидрид уксусный Р* (3:7, об/об) и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

Параллельно проводят контрольный опыт.

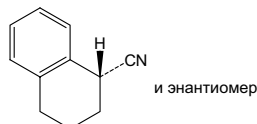
1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 23,67 мг  $C_{12}H_{17}N_4OS \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.

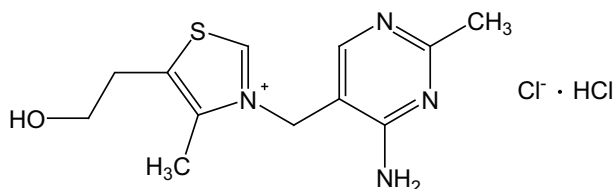


А. (1*RS*)-1,2,3,4-Тетрагидронафтален-1-карбонитрил (α-цианотетралин).

## ТИАМИНА ГИДРОХЛОРИД (# ВИТАМИН В<sub>1</sub>)

*Thiamini hydrochloridum*

**THIAMINE HYDROCHLORIDE**



$C_{12}H_{17}N_4OS \cdot HCl$

М.м. 337,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тиамина гидрохлорид содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 3-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия хлорида гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, растворим в глицерине, малорастворим в 96 % этаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО тиамина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной *P* и 1,6 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида, нагревают на водяной бане в течение 30 мин и охлаждают. Прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*, 10 мл раствора феррицианида калия *P*, 10 мл бутанола *P* и интенсивно встряхивают в течение 2 мин. Верхний спиртовой слой имеет интенсивную голубую флуоресценцию, особенно в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Повторяют испытание, используя 0,9 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида и 0,2 г натрия сульфита *P* вместо 1,6 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида. Флуоресценция практически не обнаруживается.

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). 2,5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 5 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод *II*). Окраска раствора, приготовленного как указано в испытании «Прозрачность», должна быть не интенсивнее эталона  $Y(J)_7$  или  $GY(3J)_7$ .

**pH** (2.2.3). От 2,7 до 3,3. 2,5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Раствор А.** К 95 объемам воды *P* прибавляют 5 объемов кислоты уксусной ледяной *P* и перемешивают.

**Испытуемый раствор.** 0,35 мг испытуемого образца растворяют в 15,0 мл раствора *A* и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 5 мг испытуемого образца и 5 мг ФСО тиамина примеси *E* растворяют в 4 мл раствора *A* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят водой *P* до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 350 м<sup>2</sup>/г и размером пор 10 нм;

– температура: 45°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 3,764 г/л раствор натрия гексансульфоната *P*, доведенный кислотой фосфорной *P* до pH 3,1;

– подвижная фаза В: метанол *P2*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—25	90 → 70	10 → 30
25—33	70 → 50	30 → 50
33—40	50	50
40—45	50 → 90	50 → 10

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 248 нм;

– объем вводимой пробы: 25 мкл.

**Относительное удерживание** (по отношению к тиамину; время удерживания — около 30 мин): примесь А — около 0,3; примесь В — около 0,9; примесь С — около 1,2.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 1,6 между пиками примеси Е и тиамина.

**Предельное содержание примесей:**

– любая примесь (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,125 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05 %).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03 % (300 ppm). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *A*). Не более 0,002 % (20 ppm). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не более 5,0 %. Определение проводят из 0,40 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Тиамина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 2 и № 3 проводят из разведения 1:10, на питательные среды № 1 и № 8 — из разведения 1:50.



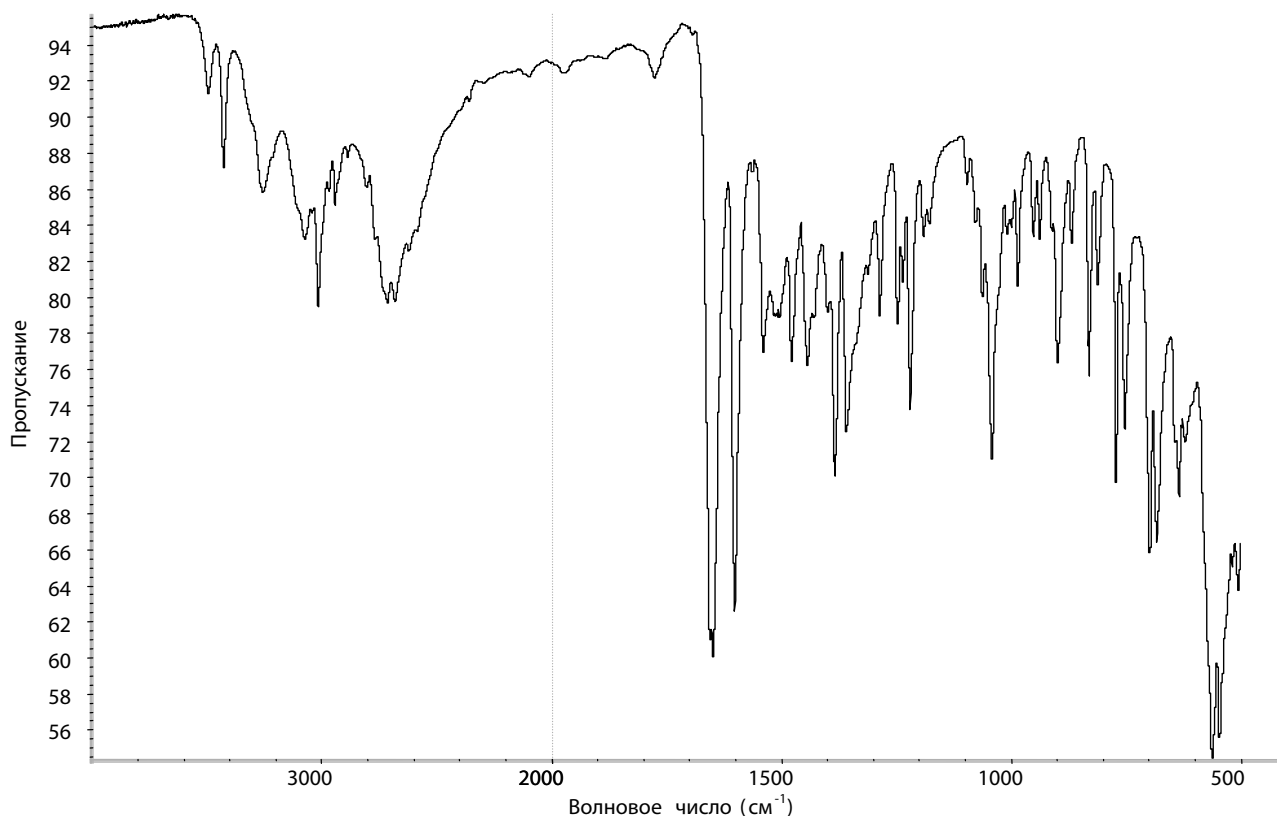


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО тиамина гидрохлорида.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,110 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида Р и немедленно титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20) в течение 2 мин.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,86 мг  $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ .

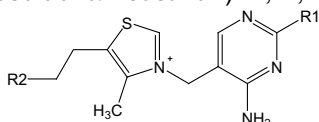
## ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом контейнере в защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): D, E, F, G, H.



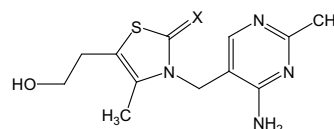
А.  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = O-SO_3^-$ : 3-[(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-4-метил-5-[2-(сульфатоокси)этил]тиазолий (эфир тиамина сульфата).

В.  $R_1 = H$ ,  $R_2 = OH$ : 3-[(4-Аминопиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий (дезметилтиамин).

С.  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = Cl$ : 3-[(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-хлорэтил)-4-метилтиазолий (хлортиамин).

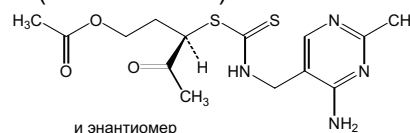
Е.  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = OH$ : 3-[(4-Амино-2-этилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий (этилтиамин).

Г.  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = O-CO-CH_3$ : 5-[2-(Ацетокси)этил]-3-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)-метил]-4-метилтиазолий (ацетилтиамин).

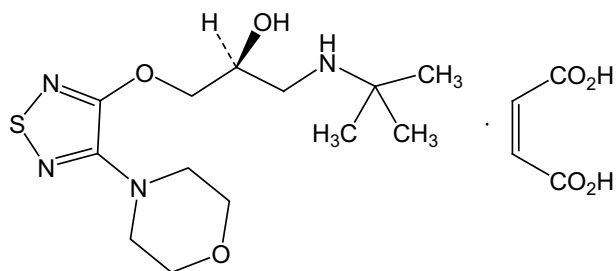


Д.  $X = O$ : 3-[(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-2-(3H)-он (оксотиамин).

Е.  $X = S$ : 3-[(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-2-(3H)-тион (тиоксотиамин).



Н. (3R)-3-[[[(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]тиокарбомойл]сульфанил]-4-оксопентилацетат (кетодитиокарбамат).

**ТИМОЛОЛА МАЛЕАТ***Timololi maleas***TIMOLOL MALEATE** $C_{13}H_{24}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 

М.м. °432,5

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Тимолола малеат содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % (2S)-1-[(1,1-диметилэтил)-амино]-3-[[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси]пропан-2-ола (Z)-бутендионата в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Растворим в воде и в 96 % спирте.

Температура плавления: около 199°C (с разложением).

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от -5,7 до -6,2. 1,000 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО тимолола малеата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси» после обработки парами йода. На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**D.** 0,1 г испытуемого образца растирают со смесью из 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и 3 мл воды Р. Встряхивают трижды с эфиром Р порциями по 5 мл. К 0,1 мл водного слоя прибавляют раствор, содержащий 10 мг резорцина Р в 3 мл кислоты серной Р. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин. Фиолетово-красное окрашивание не появляется. Оставшуюся часть водного слоя нейтрализуют кислотой серной разведенной Р и прибавляют 1 мл воды бромной Р. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин, затем доводят до кипения и охлаждают. К 0,2 мл полученного раствора прибавляют раствор, содержащий 10 мг резорцина Р в 3 мл кислоты серной Р. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин. Появляется фиолетово-красное окрашивание. Прибав-

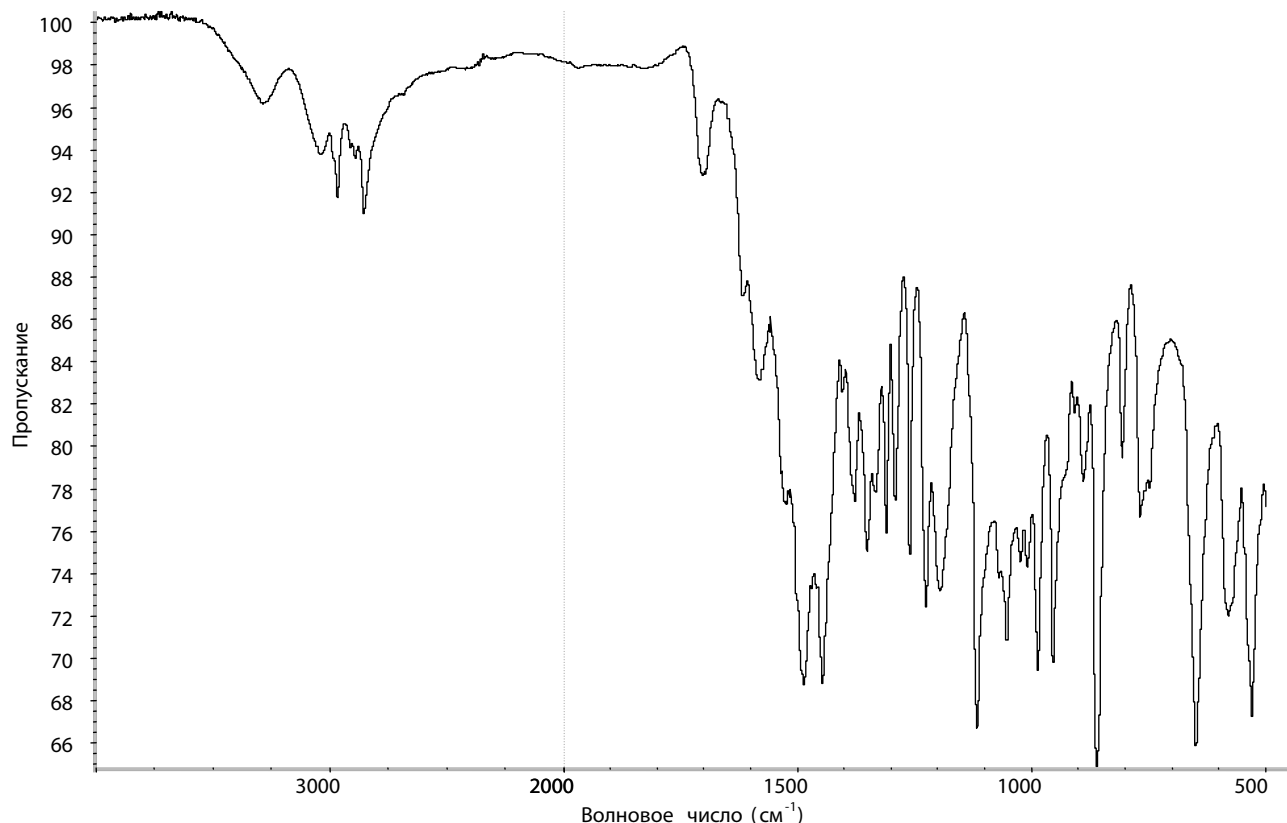


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО тимолола малеата.

ляют 0,2 мл раствора 100 г/л калия бромида *P* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Окраска раствора становится фиолетово-синей.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона  $B(K)_8$ .

**pH** (2.2.3). От 3,8 до 4,3. Измеряют pH раствора *S*.

**Энантиомерная чистота.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытания проводят с защитой от света, вызывающего химические превращения.

**Испытуемый раствор.** 30,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси метиленхлорид *P* — 2-пропанол *P* (1:3, об/об) и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 30 мг ФСО тимолола малеата растворяют в смеси метиленхлорид *P* — 2-пропанол *P* (1:3, об/об) и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 15,0 мг ФСО (*R*)-тимолола растворяют в смеси метиленхлорид *P* — 2-пропанол *P* (1:3, об/об) и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью метиленхлорид *P* — 2-пропанол *P* (1:3, об/об) до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1 мл раствора сравнения (а) доводят смесью метиленхлорид *P* — 2-пропанол *P* (1:3, об/об) до объема 100 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора сравнения (b).

**Раствор сравнения (d).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью метиленхлорид *P* — 2-пропанол *P* (1:3, об/об) до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем *OD* для хиральных разделений *P* с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза: диэтиламин *P* — 2-пропанол *P* — гексан *P* (0,2:4:96, об/об/об);

— скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 297 нм;

— объем вводимой пробы: 5 мкл.

При хроматографировании в описанных условиях (*R*)-изомер выходит первым.

**Пригодность хроматографической системы:**

— разрешение: не менее 4,0 между пиками (*R*)-энантиомера и (*S*)-энантиомера на хроматограмме раствора сравнения (с);

— время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно

соответствовать времени удерживания основного пика (соответствующего (*S*)-энантиомеру) на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Предельное содержание примесей:**

— (*R*)-энантиомер (не более 1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего (*R*)-энантиомеру, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d).

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 0,50 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 1 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом *P* до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО тимолола малеата растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 10 мл испытуемого раствора (b) доводят метанолом *P* до объема 50 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $GF_{254}$  *P*.

**Подвижная фаза:** аммиак раствор концентрированный *P* — метанол *P* — метиленхлорид *P* (1:20:80, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. Пластику обрабатывают парами йода в течение 2 ч.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,4%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) при просматривании в ультрафиолетовом свете и после проявления в парах йода любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b). Не учитывают пятно, расположенное на линии старта.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Тимолола малеат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

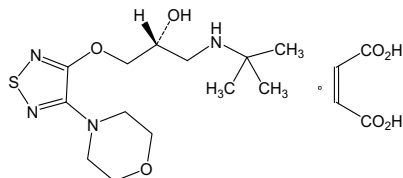
0,350 г испытуемого образца растворяют в 60 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 43,25 мг  $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

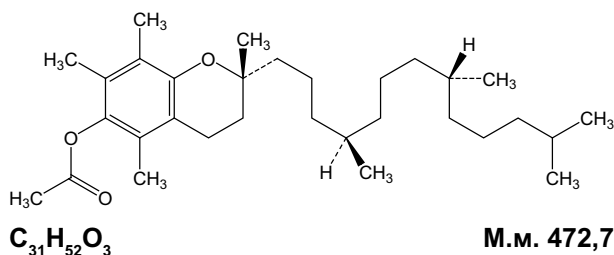


А. (2R)-1-[(1,1-диметилэтил)амино]-3-[[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси]пропан-2-ола (Z)-бутендионат.

### RRR- $\alpha$ -ТОКОФЕРИЛАЦЕТАТ (# ВИТАМИН Е)

*RRR- $\alpha$ -Tocopheryl acetate*

**RRR- $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE**



#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

RRR- $\alpha$ -Токоферилацетат содержит не менее 95,0 % и не более 101,0 % (2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-илацетата.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или слегка зеленовато-желтая вязкая маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, в этаноле и в жирных маслах, растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

**А.** Угол оптического вращения (2.2.7): от +0,25° до +0,35°. 2,50 г испытуемого образца растворяют в этаноле Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО  $\alpha$ -токоферилацетата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 10 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл циклогексана Р.

Испытуемый раствор (б). В пробирке с

притертой стеклянной пробкой растворяют 10 мг испытуемого образца в 2 мл 2,5 М спиртового раствора кислоты серной Р и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Охлаждают, прибавляют 2 мл воды Р и 2 мл циклогексана Р. Встряхивают в течение 1 мин. Используют верхний слой.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО  $\alpha$ -токоферилацетата растворяют в 2 мл циклогексана Р.

Раствор сравнения (б). Готовят аналогично испытуемому раствору (б), используя ФСО  $\alpha$ -токоферилацетата вместо испытуемого образца.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

Подвижная фаза: эфир Р — циклогексан Р (20:80, об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (а) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а). На хроматограммах испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (б) допускаются два пятна в зависимости от степени гидролиза: пятно с более высоким значением  $R_f$  относится к  $\alpha$ -токоферилацетату и соответствует пятну на хроматограмме раствора сравнения (а); пятно с более низким значением  $R_f$  соответствует  $\alpha$ -токоферолу.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Кислотное число** (2.5.1). Не более 1,0. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца.

**Сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

Раствор внутреннего стандарта. 1,0 г сквалана Р растворяют в циклогексане Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (а). 0,100 г испытуемого образца растворяют в 10,0 мл внутреннего стандартного раствора.

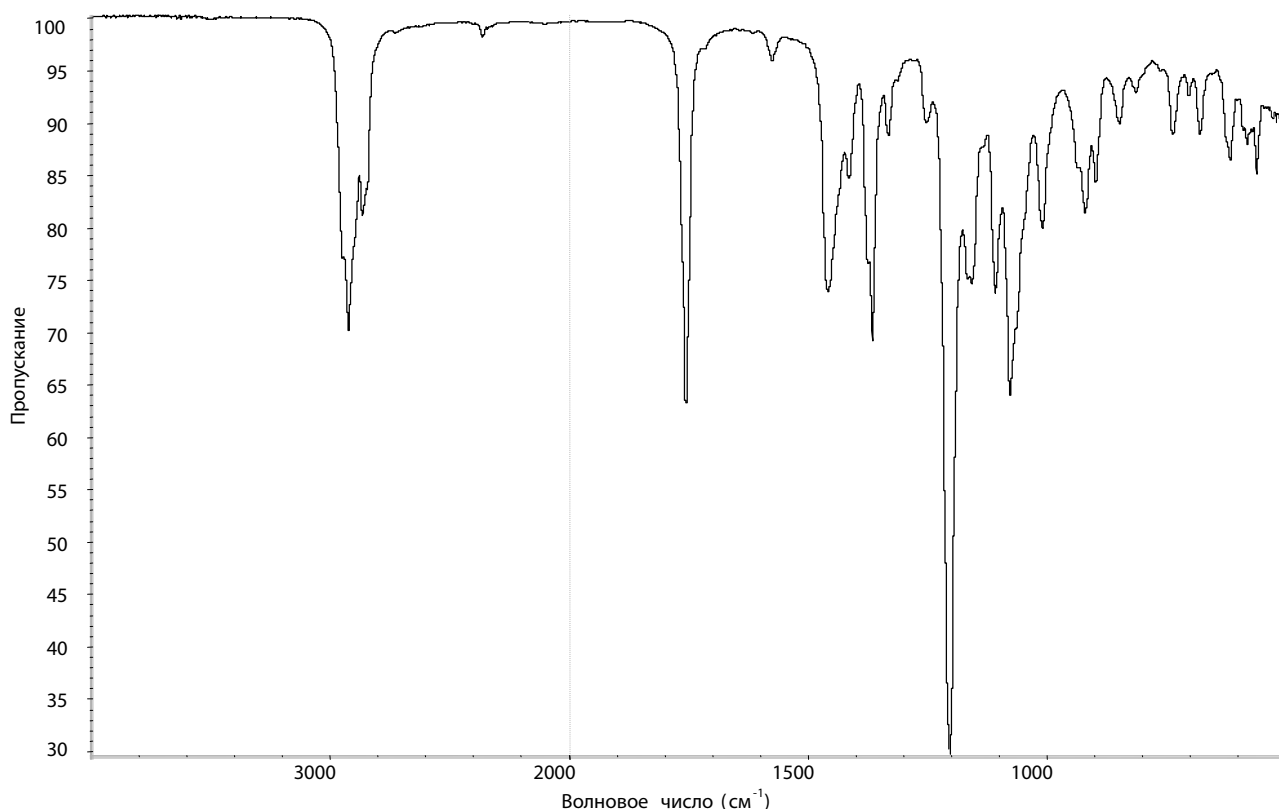
Испытуемый раствор (б). 0,100 г испытуемого образца растворяют в 10 мл циклогексана Р.

Раствор сравнения (а). 0,100 г ФСО  $\alpha$ -токоферилацетата растворяют в 10,0 мл внутреннего стандартного раствора.

Раствор сравнения (б). 10 мг  $\alpha$ -токоферола Р и 10 мг  $\alpha$ -токоферилацетата Р растворяют в циклогексане Р и доводят до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка кварцевая капиллярная длиной

Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО  $\alpha$ -токоферолацетата.

30 м и диаметром 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р (толщина слоя 0,25 мкм);

- детектор: пламенно-ионизационный;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя: 1 мл/мин;
- деление потока: 1:100;

– объем вводимой пробы: по 1 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (a) и (b) (вводят непосредственно в колонку или через достаточно инертный стеклянный вкладыш (лайнер) с использованием автоматического блока ввода проб или другим воспроизводимым способом введения проб);

- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—15	280
Блок ввода проб		290
Детектор		290

*Пригодность хроматографической системы:*

– разрешение: не менее 3,5 между пиками  $\alpha$ -токоферола и  $\alpha$ -токоферолацетата на хроматограмме раствора сравнения (b);

– на хроматограмме раствора сравнения (a) площадь пика  $\alpha$ -токоферола должна составлять не более чем 0,2% от площади пика  $\alpha$ -токоферолацетата.

*Предельное содержание примесей:*

– сумма примесей: не более 4,0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) не учитывают пики с площадью менее 0,1 % от площади пика  $\alpha$ -токоферолацетата.

Предельные значения, указанные в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования* (таблица 6.-3), не используются.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. Вместо *кислоты серной разведенной Р* используют *кислоту серную Р*.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,002 % (20 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). RRR- $\alpha$ -Токоферолацетат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внешнего стандарта. Испытание проводят, как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующим изменением.

*Объем вводимой пробы:* по 1 мкл испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

Содержание  $C_{31}H_{52}O_3$  рассчитывают в про-

центах с учетом содержания  $\alpha$ -токоферолацетата в ФСО  $\alpha$ -токоферолацетата.

#### # КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

Используют свежеприготовленные растворы.

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в 2-пропаноле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 2-пропанолом *P* до объема 25,0 мл.

**Раствор сравнения.** 0,100 г ФСО  $\alpha$ -токоферолацетата растворяют в 2-пропаноле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 2-пропанолом *P* до объема 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

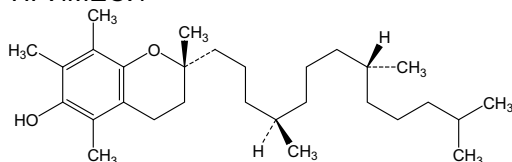
- колонка из нержавеющей стали длиной 0,15 м и внутренним диаметром 2,1 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 3,5 мкм;
- подвижная фаза: вода *P* — метанол *P* (2:98, об/об);
- скорость подвижной фазы: 0,25 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 285 нм;
- объем вводимой пробы: 5 мкл.

Содержание  $C_{31}H_{52}O_3$  рассчитывают в процентах с учетом содержания  $\alpha$ -токоферолацетата в ФСО  $\alpha$ -токоферолацетата.

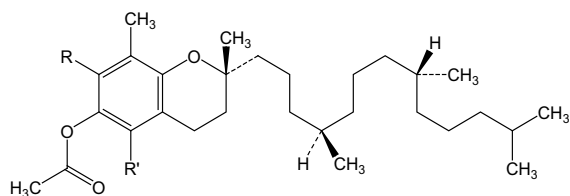
#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



#### A. RRR- $\alpha$ -Токоферол.



B. R = H, R' = CH<sub>3</sub>: (2*R*)-2,5,8-Триметил-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-триметилтридецил]-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-6-илацетат (RRR- $\beta$ -токоферолацетат).

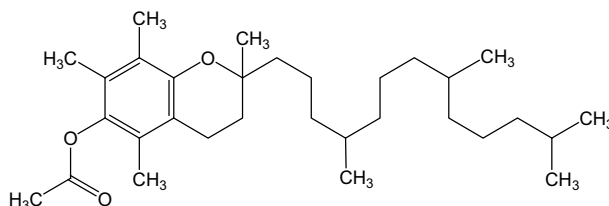
C. R = CH<sub>3</sub>, R' = H: (2*R*)-2,7,8-Триметил-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-триметилтридецил]-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-6-илацетат (RRR- $\gamma$ -токоферолацетат).

D. R = R' = H: (2*R*)-2,8-Диметил-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-триметилтридецил]-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-6-илацетат (RRR- $\delta$ -токоферолацетат).

## $\alpha$ -ТОКОФЕРИЛАЦЕТАТ (# ВИТАМИН E)

*int-rac*- $\alpha$ -Tocopheryl acetate

*all-rac*- $\alpha$ -TOCOPHERYL ACETATE



$C_{31}H_{52}O_3$

М.м. 472,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

$\alpha$ -Токоферолацетат содержит не менее 96,5% и не более 102,0% *all-rac*-2,5,7,8-тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-6-илацетата.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или слегка зеленовато-желтая вязкая маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, в этаноле и в жирных маслах.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C.

A. Угол оптического вращения (2.2.7): от -0,01° до +0,01°. 2,50 г испытуемого образца растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

B. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО  $\alpha$ -токоферолацетата # или спектр, представленный на рисунке 1.

C. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл циклогексана *P*.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО  $\alpha$ -токоферолацетата растворяют в 2 мл циклогексана *P*.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> *P*.

Подвижная фаза: эфир *P* — циклогексан *P* (20:80, об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

*Раствор внутреннего стандарта.* 1,0 г сквалана Р растворяют в циклогексане Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (а).* 0,100 г испытуемого образца растворяют в 10,0 мл внутреннего стандартного раствора.

*Испытуемый раствор (b).* 0,100 г испытуемого образца растворяют в 10 мл циклогексана Р.

*Раствор сравнения (а).* 0,100 г ФСО α-токоферолацетата растворяют в 10,0 мл внутреннего стандартного раствора.

*Раствор сравнения (b).* 10 мг испытуемого образца и 10 мг α-токоферола Р растворяют в циклогексане Р и доводят до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 10 мг ФСО α-токоферолацетата для идентификации пиков (содержит примеси А и В) растворяют в циклогексане Р и доводят до объема 1 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (d).* 1,0 мл испытуемого раствора (b) доводят циклогексаном Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

- колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и диаметром 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р (толщина слоя 0,25 мкм);
- детектор: пламенно-ионизационный;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя: 1 мл/мин;
- деление потока: 1:100;
- объем вводимой пробы: по 1 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (а), (b), (с) и (d) (вводят непосредственно в колонку или

через достаточно инертный стеклянный вкладыш (лайнер) с использованием автоматического блока ввода проб или другим воспроизводимым способом введения проб);

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—15	280
Блок ввода проб		290
Детектор		290

*Время хроматографирования:* 2-кратное время удерживания α-токоферолацетата.

*Относительное удерживание* (по отношению к α-токоферолацетату; время удерживания — около 15 мин): сквалан — около 0,4; примесь А — около 0,7; примесь В — около 0,8; примесь С — около 0,9; примеси D и E — около 1,05 (элюируются сразу после α-токоферолацетата).

*Идентификация пиков примесей:* для идентификации пиков примесей А и В используют хроматограмму, прилагаемую к ФСО α-токоферолацетата для идентификации пиков, и хроматограмму раствора сравнения (с).

*Пригодность хроматографической системы:*

– разрешение: не менее 3,5 между пиками примеси С и α-токоферолацетата на хроматограмме раствора сравнения (b);

– на хроматограмме раствора сравнения (а) площадь пика примеси С должна со-

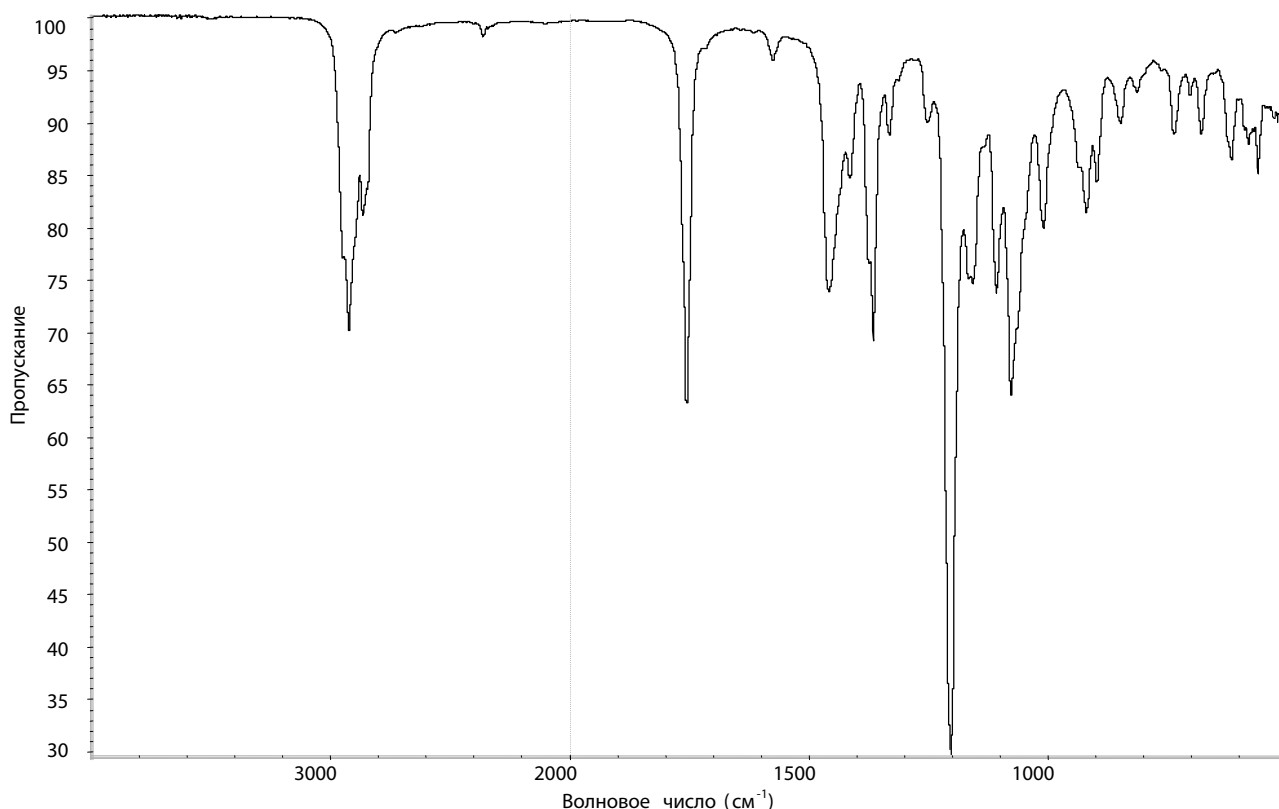


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО α-токоферолацетата.

ставлять не более чем 0,2% от площади пика  $\alpha$ -токоферилацетата.

**Предельное содержание примесей:**

- примесь А: не более 0,5%;
- примесь В: не более 1,5%;
- примесь С: не более 0,5%;
- сумма примесей D и E: не более 0,25%;
- сумма примесей: не более 2,5%.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0,1%).

Предельные значения, указанные в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования* (таблица 6.-3), не используются.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).**  $\alpha$ -Токоферилацетат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внешнего стандарта. Испытание проводят, как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующим изменением.

**Объем вводимой пробы:** по 1 мкл испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

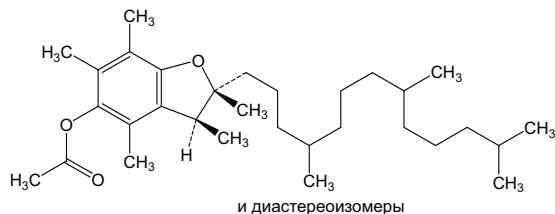
Содержание  $C_{31}H_{52}O_3$  рассчитывают в процентах с учетом содержания  $\alpha$ -токоферилацетата в *ФСО  $\alpha$ -токоферилацетата*.

#### ХРАНЕНИЕ

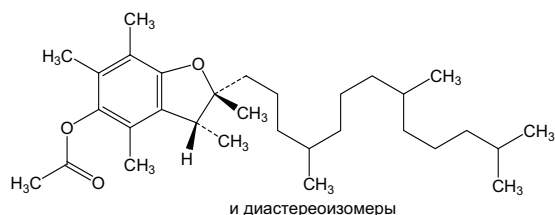
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.**

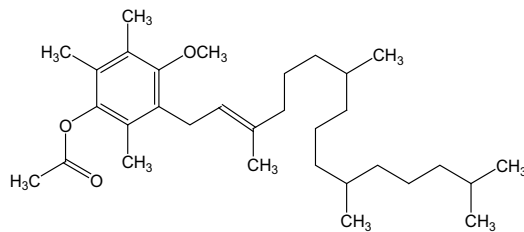


**A. all-rac-транс-2,3,4,6,7-Пентаметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-2,3-дигидробензофуран-5-илацетат.**

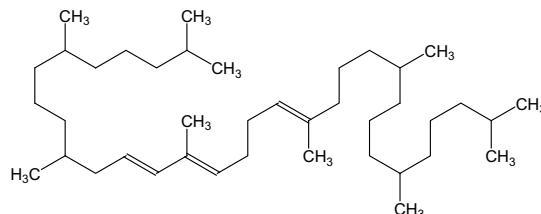


**B. all-rac-цис-2,3,4,6,7-Пентаметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-2,3-дигидробензофуран-5-илацетат.**

**C. all-rac- $\alpha$ -Токоферол.**



**D. 4-Метокси-2,3,6-триметил-5-[(all-RS,E)-3,7,11,15-тетраметилгексадек-2-енил]фенилацетат.**

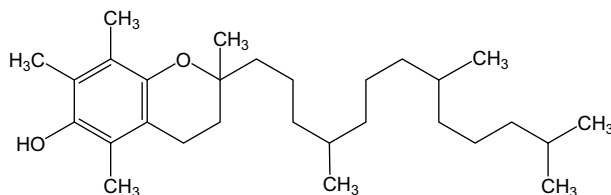


**E. (all-RS,all-E)-2,6,10,14,19,23,27,31-Октаметил-дотриаконта-12,14,18-триен.**

#### $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛ (# ВИТАМИН E)

*int-rac- $\alpha$ -Tocopherolum*

**all-rac- $\alpha$ -TOCOPHEROL**



$C_{29}H_{50}O_2$

**М.м. 430,7**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

$\alpha$ -Токоферол содержит не менее 96,0% и не более 102,0% all-rac-2,5,7,8-тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ола.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или желтовато-коричневая вязкая маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, в этаноле, в метилхлориде и в жирных маслах.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**Первая идентификация: А, В.**

**Вторая идентификация: А, С.**

**A.** Угол оптического вращения (2.2.7): от  $-0,01^\circ$  до  $+0,01^\circ$ . 2,50 г испытуемого образца растворяют в этаноле Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** *ФСО  $\alpha$ -токоферола* # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).



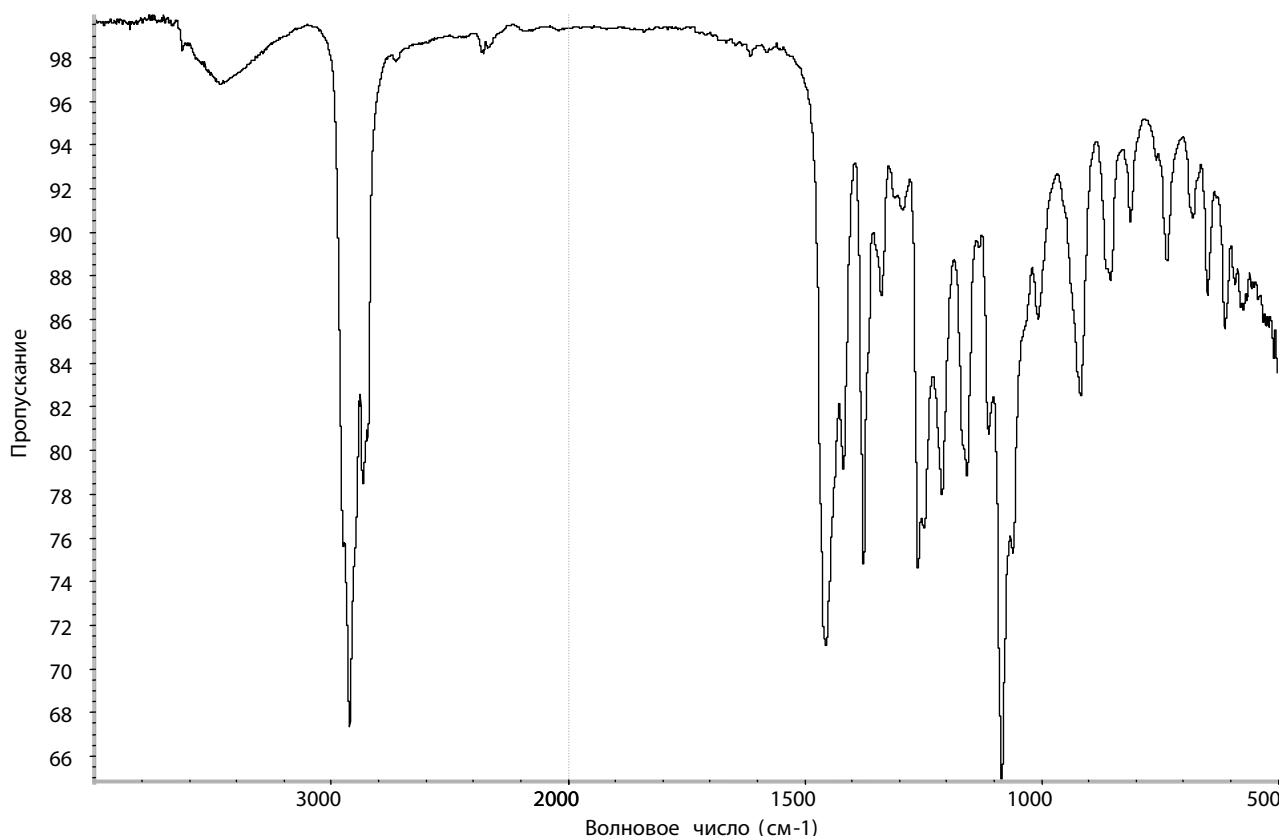


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО  $\alpha$ -токоферола.

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл циклогексана Р.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО  $\alpha$ -токоферола растворяют в 2 мл циклогексана Р.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

*Подвижная фаза:* эфир Р — циклогексан Р (20:80, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

## ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

*Раствор внутреннего стандарта.* 1,0 г сквалана Р растворяют в циклогексане Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (а).* 0,100 г испытуемого образца растворяют в 10,0 мл внутреннего стандартного раствора.

*Испытуемый раствор (б).* 0,100 г испытуемого образца растворяют в 10 мл циклогексана Р.

*Раствор сравнения (а).* 0,100 г ФСО  $\alpha$ -токоферола растворяют в 10,0 мл внутреннего стандартного раствора.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг испытуемого образца и 10 мг  $\alpha$ -токоферилацетата Р растворяют в циклогексане Р и доводят до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 10 мг ФСО  $\alpha$ -токоферола для идентификации пиков (содержит примеси А и В) растворяют в циклогексане Р и доводят до объема 1 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (д).* 1,0 мл испытуемого раствора (б) доводят циклогексаном Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Условия хроматографирования:*

- колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и диаметром 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р (толщина слоя 0,25 мкм);
- детектор: пламенно-ионизационный;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя: 1 мл/мин;
- деление потока: 1:100;
- объем вводимой пробы: по 1 мкл испытуемого раствора (б) и растворов сравнения (б), (с) и (д) (вводят непосредственно в колонку или через достаточно инертный стеклянный вкладыш (лайнер) с использованием автоматического блока ввода проб или другим воспроизводимым способом введения проб);
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—15	280
Блок ввода проб		290
Детектор		290

**Время хроматографирования:** 2-кратное время удерживания  $\alpha$ -токоферола.

**Относительное удерживание** (по отношению к  $\alpha$ -токоферолу; время удерживания — около 13 мин): сквалан — около 0,5; примесь А — около 0,7; примесь В — около 0,8; примесь С и D — около 1,05 (элюируются сразу после  $\alpha$ -токоферола).

**Идентификация пиков примесей:** для идентификации пиков примеси А и В, используют хроматограмму, прилагаемую к ФСО  $\alpha$ -токоферола для идентификации пиков, и хроматограмму раствора сравнения (с).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

— **разрешение:** не менее 3,5 между пиками  $\alpha$ -токоферола и  $\alpha$ -токоферилацетата.

**Предельное содержание примесей:**

- примесь А: не более 0,5 %;
- примесь В: не более 1,5 %;
- сумма примесей С и D: не более 1,0 %;
- любая другая примесь: не более 0,25 %;
- сумма примесей: не более 2,5 %.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0,1 %).

Предельные значения, указанные в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования* (таблица 6.-3), не используются.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).  $\alpha$ -Токоферол в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внешнего стандарта. Испытание проводят, как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующим изменением.

**Объем вводимой пробы:** по 1 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Содержание  $C_{29}H_{50}O_2$  рассчитывают в процентах с учетом содержания  $\alpha$ -токоферола в ФСО  $\alpha$ -токоферола

#### ХРАНЕНИЕ

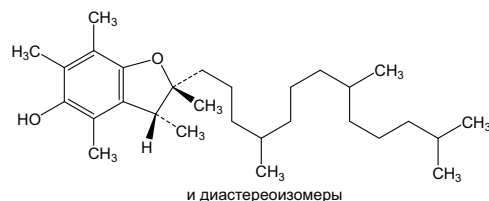
В атмосфере инертного газа, в защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

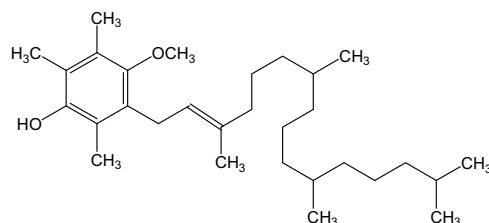
*Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е.*



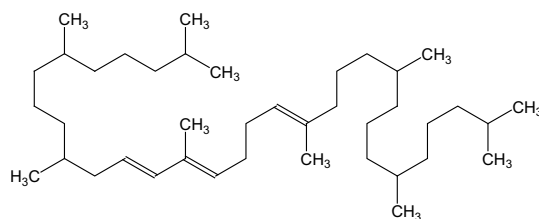
**А. all-*rac*-транс-2,3,4,6,7-Пентаметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-2,3-дигидробензофуран-5-ол.**



**В. all-*rac*-цис-2,3,4,6,7-Пентаметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-2,3-дигидробензофуран-5-ол.**



**С. 4-Метокси-2,3,6-триметил-5-[(all-*RS,E*)-3,7,11,15-тетрамethylгексадек-2-енил]фенол.**

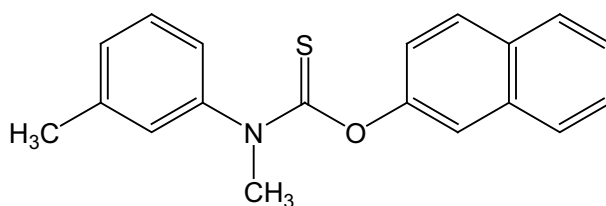


**Д. (all-*RS,all-E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-Октаметил-дотриаконта-12,14,18-триен.**

#### ТОЛНАФТАТ

*Tolnaftatum*

**TOLNAFTATE**



$C_{19}H_{17}NOS$

**М.м. 307,4**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Толнафатат содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % О-нафтален-2-ил-метил(3-метилфенил)тиокарбамата в пересчете на сухое вещество.

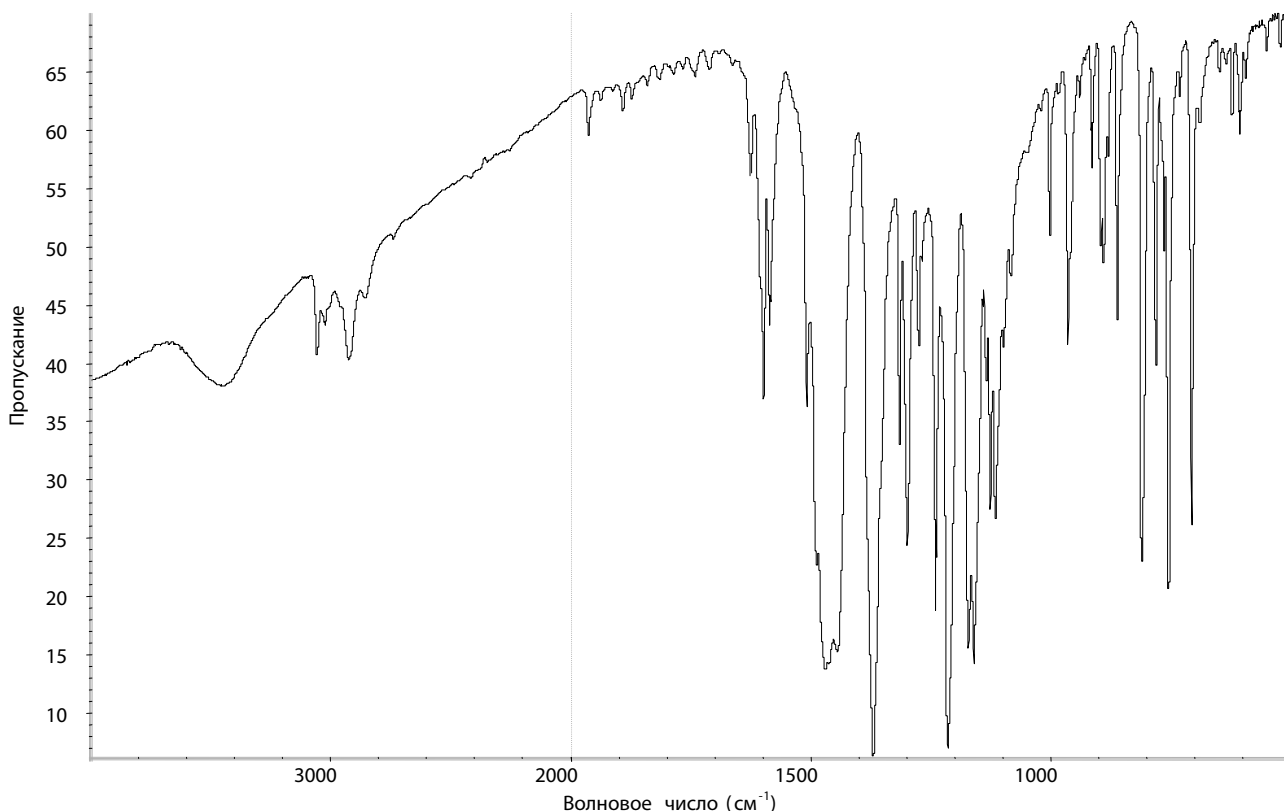


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО толнафата в дисках с калия бромидом Р.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко-растворим в ацетоне и в метилхлориде, очень мало растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14): от 109°C до 112°C.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО толнафата # или спектр, представленный на рисунке 1.

С. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

Д. 1 мг испытуемого образца смешивают с 0,5 мл кислоты серной Р и прибавляют 0,05 мл раствора формальдегида Р. Появляется зеленовато-синее окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл ацетона Р.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>6</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (a).** 0,10 г испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 2 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (b).** 0,5 мл испытуемого раствора (a) доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (a).** 25 мг ФСО толнафата растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1 мл испытуемого раствора (b) доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (c).** 50 мг β-нафтола Р растворяют в 1 мл испытуемого раствора (a) и доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

**Подвижная фаза:** толуол Р.

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 12 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (c):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

– **любая примесь** (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого

образца сушат при температуре 60°C и давлении не более 0,7 кПа в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Толнафтат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 11 и № 8 проводят из разведения 1:10, на питательную среду № 2 — из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

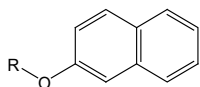
50,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 50,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при 257 нм.

Содержание  $C_{19}H_{17}NOS$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 720.

#### ХРАНЕНИЕ

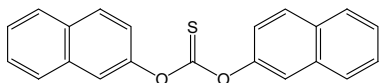
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

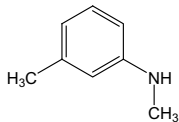


А. R = H: Нафтаден-2-ол (β-нафтол).

С. R = CS-Cl: О-Нафтаден-2-илхлортиоформат.



В. О,О'-Динафтаден-2-илтиокарбонат.

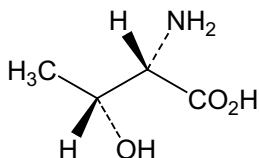


Д. N,N-Диметиланилин.

### ТРЕОНИН

*Threoninum*

**THREONINE**



$C_4H_9NO_3$

М.м. 119,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Треонин содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (2S,3R)-2-амино-3-гидроксибутановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, практически нерастворим в 96% спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В.

*Вторая идентификация:* А, С, Д.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО треонина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Д.** 1 мл раствора 2 г/л испытуемого образца смешивают с 1 мл раствора 20 г/л натрия перйодата Р, прибавляют 0,2 мл пиперидина Р и 0,1 мл раствора 25 г/л натрия нитропрусида Р. Появляется синее окрашивание, переходящее через несколько минут в желтое.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 5,0 до 6,5. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -27,6 до -29,0 в пересчете на сухое вещество. 1,50 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор (a).* 0,10 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (b).* 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

*Раствор сравнения (a).* 10 мг ФСО треонина растворяют в 1% (об/об) растворе кисло-

ты хлористоводородной *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (c).** 10 мг ФСО треонина и 10 мг ФСО пролина растворяют в 1% (об/об) растворе кислоты хлористоводородной *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (c):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— **любая примесь** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02% (200 ppm). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03% (300 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют

в воде дистиллированной *P* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод *B*). Не более 0,02% (200 ppm). 0,10 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,2 мл эталонного раствора аммония (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P*.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,001% (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетонам *P*1 порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды *P* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *C*). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Треонин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

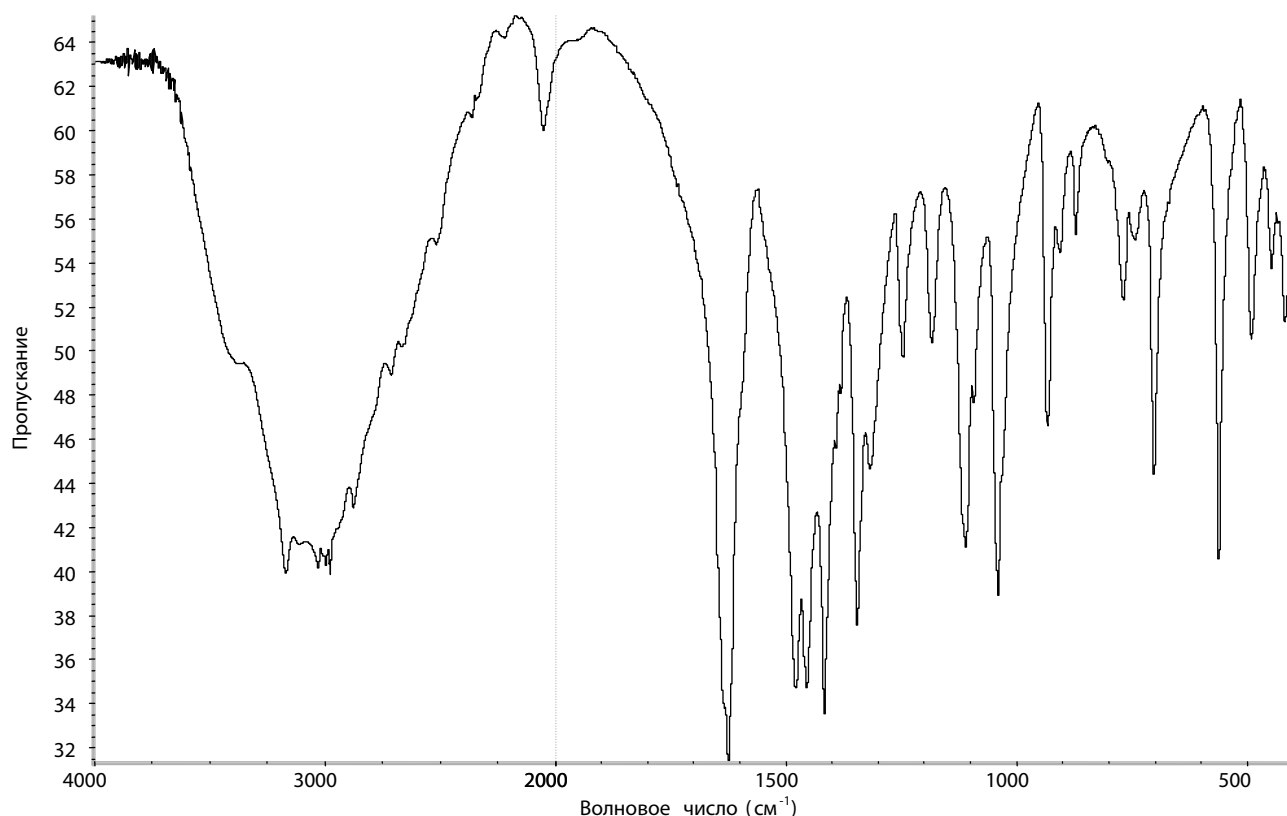


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО треонина в дисках с калия бромидом *P*.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 11,91 мг  $C_4H_9NO_3$ .

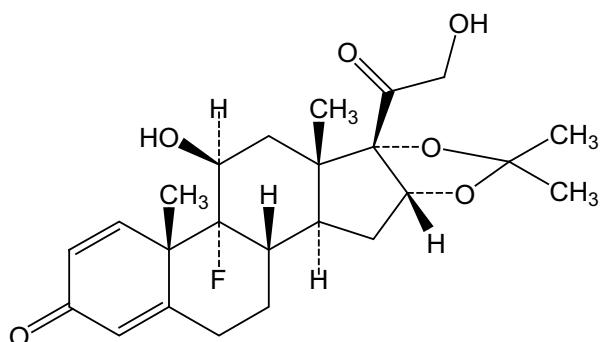
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИД

*Triamcinoloni acetamidum*

## TRIAMCINOLONE ACETONIDE



$C_{24}H_{31}FO_6$

М.м. 434,5

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Триамцинолона ацетонид содержит не менее 97,0% и не более 103,0% 9-фтор-11 $\beta$ ,21-дигидрокси-16 $\alpha$ ,17-(1-метилэтилидендиокси)прегна-1,4-диен-3,20-диона в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *A*, *B*.

Вторая идентификация: *C*, *D*.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

# *Приготовление*: в дисках.

*Сравнение*: ФСО триамцинолона ацетонида # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО триамцинолона ацетонида растворяют по отдельности в минимальном объеме метанола *P*, выпаривают до сухих остатков, готовят диски из солей галогенидов или пленки в масле вазелиновом *P* и записывают новые спектры.

**B.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от света. Пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете сразу же после хроматографирования.

*Испытуемый раствор*. 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (a)*. 20 мг ФСО триамцинолона ацетонида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b)*. 10 мг ФСО триамцинолона гексацетонида растворяют в растворе сравнения (a) и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Пластинка*: ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля  $F_{254}$  *P*.

*Подвижная фаза*: к смеси из 15 объемов эфира *P* и 77 объемов метилхлорида *P* прибавляют смесь из 1,2 объема воды *P* и 8 объемов метанола *P*.

*Наносимый объем пробы*: 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы*: не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание*: на воздухе.

*Проявление*: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Результаты*: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**C.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от света. Пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете сразу же после хроматографирования.

*Испытуемый раствор (a)*. 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (b)*. 10 мг испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 1,5 мл кислоты уксусной ледяной *P*, прибавляют 0,5 мл раствора 20 г/л хрома (VI) оксида *P* и выдерживают в течение 60 мин. Прибавляют 5 мл воды *P*, 2 мл метилхлорида *P* и интенсивно встряхивают в течение 2 мин. После полного разделения слоев используют нижний слой.

*Раствор сравнения (a)*. 10 мг ФСО триамцинолона ацетонида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b)*. 10 мг ФСО триамцинолона ацетонида помещают в делительную воронку, растворяют в 1,5 мл кислоты уксусной ледяной *P*, прибавляют 0,5 мл раствора 20 г/л хрома (VI) оксида *P* и выдерживают в течение 60 мин. Прибавляют 5 мл воды *P*, 2 мл метилхлорида *P* и интенсивно встряхивают в течение

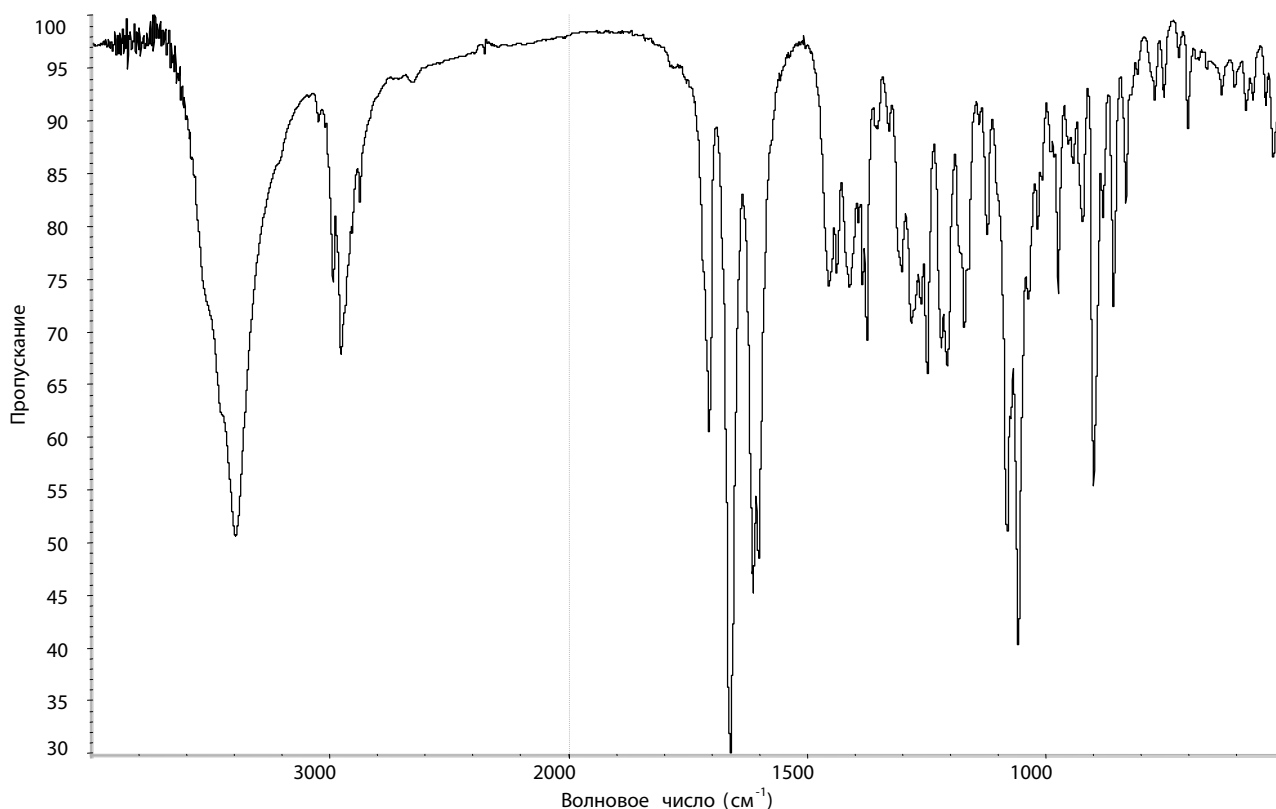


Рисунок. 1 Инфракрасный спектр пропускания ФСО триамцинолона ацетонида в дисках с калия бромидом Р.

2 мин. После полного разделения слоев используют нижний слой.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля  $F_{254}$  Р.

**Подвижная фаза:** к смеси из 15 объемов эфира Р и 77 объемов метилхлорида Р прибавляют смесь из 1,2 объема воды Р и 8 объемов метанола Р.

**Наносимый объем пробы:** по 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограммах испытуемых растворов обнаруживаются пятна, соответствующие по расположению и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения. Значения  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b) превышают значения  $R_f$  основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a) соответственно.

**Д.** 5 мг испытуемого образца смешивают с 45 мг магния оксида тяжелого Р и сжигают в тигле до получения почти белого остатка (обычно менее 5 мин). Охлаждают, прибавляют 1 мл воды Р, 0,05 мл раствора фенолфталеина Р1 и 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р до обесцвечивания раствора и фильтруют. 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют к свежеприготовленной смеси из 0,1 мл

раствора ализарина S Р и 0,1 мл раствора циркония нитрата Р и перемешивают. Выдерживают в течение 5 мин и сравнивают окраску полученного раствора с окраской контрольного раствора, приготовленного аналогично. Окраска испытуемого раствора желтая, контрольного раствора — красная.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Удельное оптическое вращение (2.2.7).** От +100 до +107 в пересчете на безводное вещество. 0,100 г испытуемого образца растворяют в диоксане Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят с защитой от света.

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 7 мл метанола Р и доводят водой Р до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (a).** 2 мг ФСО триамцинолона ацетонида и 2 мг триамцинолона Р (примесь А) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– *подвижная фаза*: смешивают 525 мл *метанола Р* и 400 мл *воды Р*, выдерживают до установления равновесия, доводят *водой Р* до объема 1000,0 мл и перемешивают;

– *скорость подвижной фазы*: 1,5 мл/мин;

– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 254 нм;

– *объем вводимой пробы*: 20 мкл;

– *время уравнивания*: около 10 мин;

– *время хроматографирования*: 3,5-кратное время удерживания триамцинолона ацетонида.

*Времена удерживания*: примесь А — около 5 мин, триамцинолона ацетонид — около 17 мин.

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (а):

– *разрешение*: не менее 15 между пиками примеси А и триамцинолона ацетонида; при необходимости изменяют концентрацию метанола в подвижной фазе.

*Предельное содержание примесей*:

– *любая примесь* (не более 0,25%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Вода** (2.5.12). Не более 2,0%. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Триамцинолона ацетонид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 2 проводят из разведения 1:10, на питательную среду № 11 — из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Испытание проводят с защитой от света.*

50,0 мг испытуемого образца растворяют в 96% *спирте Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96% *спиртом Р* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при 238,5 нм.

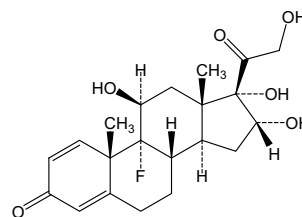
Содержание  $C_{24}H_{31}FO_6$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 355.

#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А.*

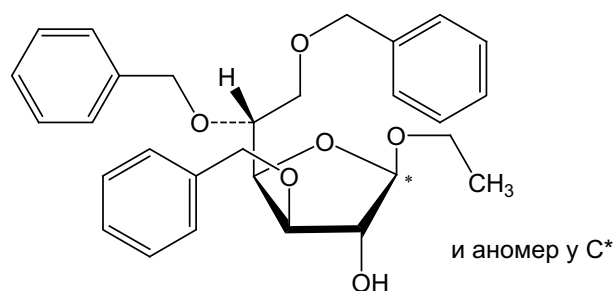


А. Триамцинолон.

#### Трибенозид

*Tribenosidum*

#### TRIBENOSIDE



$C_{29}H_{34}O_6$

М.м. 478,6

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Трибенозид представляет собой смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров этил-3,5,6-три-О-бензил-D-глюкофуранозида. Содержит не менее 96,0% и не более 102,0%  $C_{29}H_{34}O_6$ .

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная вязкая жидкость от желтоватого до бледно-желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в ацетоне, в метаноле и в метилхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление*: в дисках.

*Сравнение*: ФСО трибенозида # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S**. 4,00 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,10 при 420 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

**Удельное оптическое вращения** (2.2.7). От -31,0 до -40,0. 2,0 мл раствора S доводят *метанолом Р* до объема 20,0 мл.



**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор (а).** 1,000 г испытуемого образца растворяют в смеси вода Р — ацетонитрил Р (5:95, об/об) и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси вода Р — ацетонитрил Р (5:95, об/об) и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 25,0 мг бензальдегида Р (примесь С) и 30,0 мг ФСО трибенозида примеси А растворяют в ацетонитриле Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 2,5 мл воды Р и доводят ацетонитрилом Р до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 50,0 мг ФСО трибенозида растворяют в смеси вода Р — ацетонитрил Р (5:95, об/об) и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения (с).** 12,0 мг бензилового эфира Р растворяют в смеси вода Р — ацетонитрил Р (5:95, об/об) и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: 0,1 % (об/об) раствор кислоты фосфорной Р;

— подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—40	55 → 10	45 → 90
40—55	10	90
55—56	10 → 55	90 → 45
56—60	55	45

— скорость подвижной фазы: 1,3 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

— объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (б) и (с).

**Относительное удерживание** (по отношению к β-аномеру трибенозида; время удерживания — около 18 мин): α-аномер — около 1,1; примесь С — около 0,2; примесь В — около 0,6; примесь D — около 0,8; примесь А — около 1,4.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

— разрешение: не менее 3,0 между пиками α-аномера и β-аномера трибенозида.

**Предельное содержание примесей:**

— примесь А (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 1,7-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

— примесь С (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна пре-

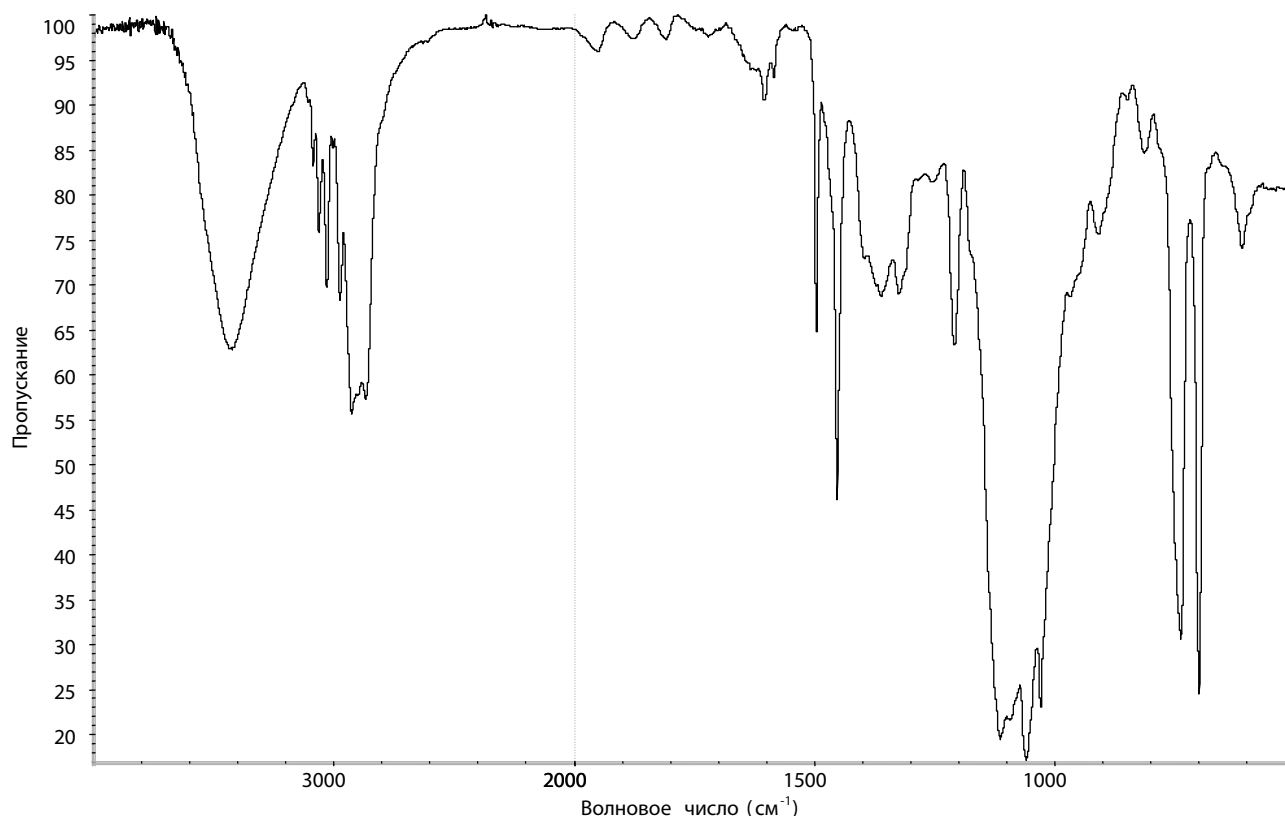


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО трибенозида в дисках с калия бромидом Р.

вышать 2-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а); если площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора превышает площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,25%), то испытуемый раствор разбавляют до получения площади пика, равной или меньшей площади пика на хроматограмме раствора сравнения (а); при расчете содержания примеси С учитывают фактор разведения;

– *примесь D* (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *любая другая примесь* (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, С и D, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 2,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 6,7-кратную площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,17 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, *метод В*). Не более 0,002 % (20 ppm). 5,0 мл раствора S доводят метанолом Р до объема 20,0 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), полученного путем разведения эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) Р метанолом Р.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Трибенозид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 2 и № 11 проводят из разведения 1:10, на питательную среду № 8 — из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

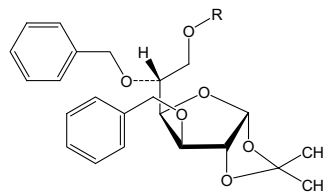
*Объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b).

Содержание суммы α-аномера и β-аномера трибенозида рассчитывают в процентах.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в среде азота.

#### ПРИМЕСИ



A. R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: 3,5,6-Три-О-бензил-1,2-О-(1-метилэтилиден)-α-D-глюкофураноза.

B. R = H: 3,5-Ди-О-бензил-1,2-О-(1-метилэтилиден)-α-D-глюкофураноза.

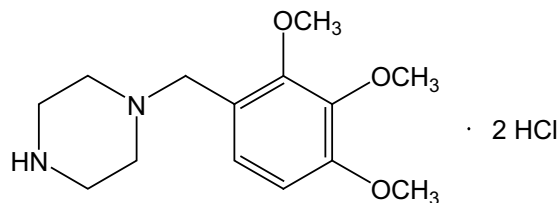
C. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CHO: Бензальдегид.

D. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: Дибензиловый эфир.

### ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИД

*Trimetazidini dihydrochloridum*

**TRIMETAZIDINE DIHYDROCHLORIDE**



C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 2HCl

М.м. 339,3

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Триметазида дигидрохлорид содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % 1-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазина дигидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение*: эталонный спектр триметазида дигидрохлорида по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

**B.** 25 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р. 2 мл полученного раствора дают реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, *метод II*). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,200 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 20,0 мг ФСО триметазидина для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в воде *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 25,0 мл раствора сравнения (b) доводят водой *P* до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* (размер частиц 5 мкм) с размером пор 10 нм;

– температура: 30°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: метанол *P* — раствор 2,87 г/л натрия гептансульфоната *P*, доведенный до pH 3,0 кислотой фосфорной разведенной *P*, (357:643, об/об);

– подвижная фаза В: метанол *P*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—50	95 → 75	5 → 25
50—52	75 → 95	25 → 5

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 240 нм;

– уравнивание колонки: не менее 1 ч с соотношением подвижных фаз А:В (95:5, об/об);

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Относительное удерживание** (по отношению к триметазидину; время удерживания — около 25 мин): примесь D — около 0,2; примесь С — около 0,4; примесь Н — около 0,6; примесь А и примесь I — около 0,9; примесь Е — около 0,95; примесь F — около 1,4; примесь В — около 1,8.

**Пригодность хроматографической системы:**

– коэффициент разделения пиков: не менее 3 ( $H_p$  — высота пика примеси Е относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси Е и триметазидина на хроматограмме раствора сравнения (а));

– отношение сигнал/шум: не менее 10 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,55; для примеси С — 0,37, для примеси F — 0,71):

– примеси А, В, С, D, Е, F, Н, I (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего каждой из примесей, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

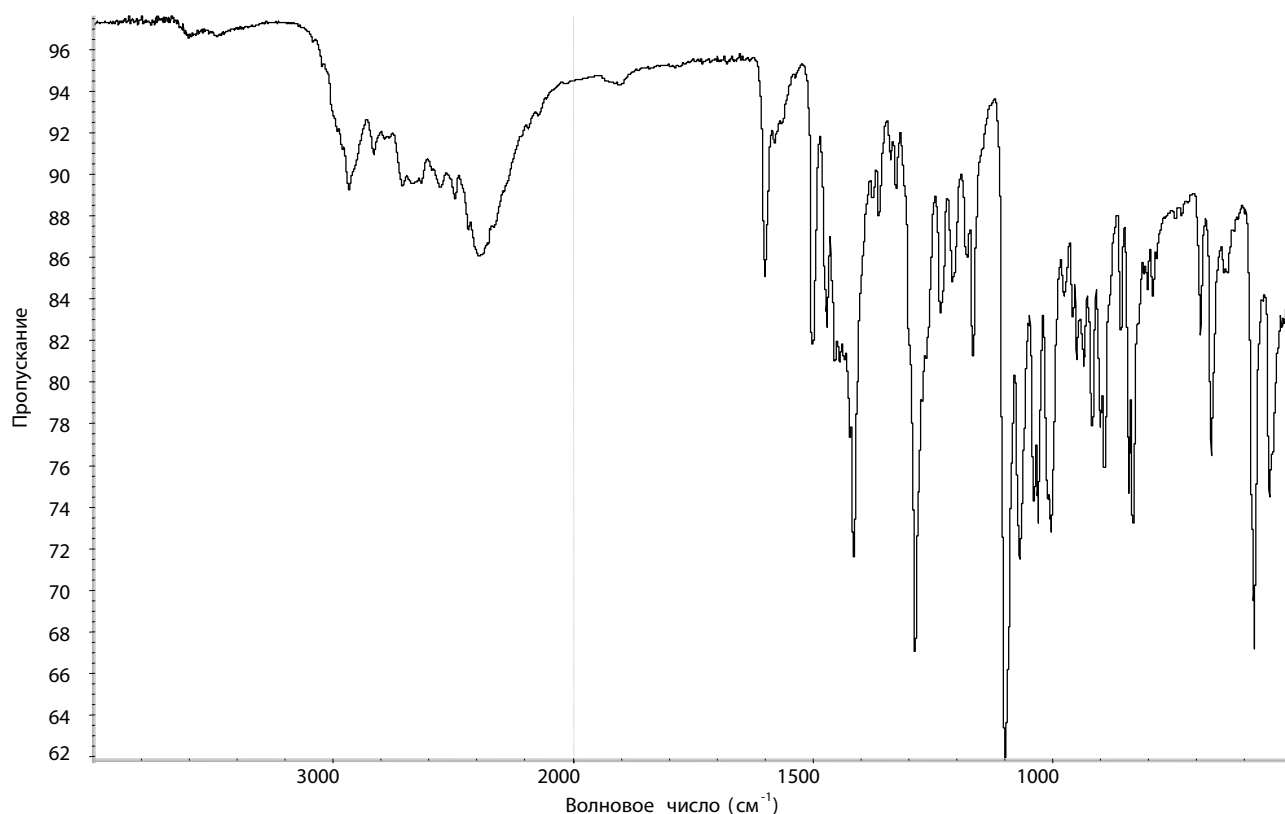


Рисунок 1. Инфракрасный спектр триметазидина гидрохлорида.

– *любая другая примесь* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E, F, H и I, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,05%).

**Примесь G.** Не более 0,1% в пересчете на безводный пиперазин. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 22,6 мг пиперазина гидрата Р растворяют в метаноле Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 10 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 100 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный Р — 96% спирт Р (20:80, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** при температуре от 100°C до 105°C в течение 30 мин.

**Проявление:** пластинку опрыскивают реактивом йодплатината Р и просматривают при дневном свете.

**Предельное содержание примесей:**

– *примесь G:* на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее примеси G, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 2,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат над фосфора (V) оксидом Р при температуре 105°C и давлении не превышающем 15 кПа.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Триметазидина дигидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,120 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды Р, прибавляют 1 мл кислоты азотной Р и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата потенциометрически (2.2.20).

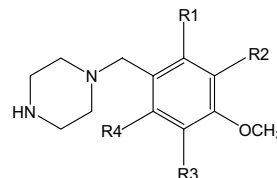
1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,96 мг  $C_{14}H_{22}N_4O_4 \cdot 2HCl$ .

#### ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

#### ПРИМЕСИ

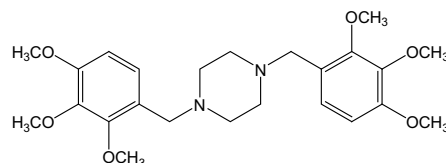
*Специфицированные примеси:* А, В, С, D, E, F, G, H, I.



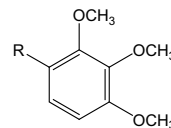
А. R1 = R4 = H, R2 = R3 = OCH<sub>3</sub>: 1-(3,4,5-Триметоксибензил)пиперазин.

Е. R1 = R3 = OCH<sub>3</sub>, R2 = R4 = H: 1-(2,4,5-Триметоксибензил)пиперазин.

F. R1 = R4 = OCH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H: 1-(2,4,6-Триметоксибензил)пиперазин.



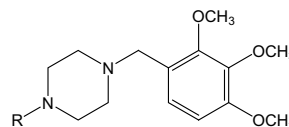
В. 1,4-Бис(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин.



С. R = CHO: 2,3,4-Триметоксибензальдегид.

D. R = CH<sub>2</sub>OH: (2,3,4-Триметоксифенил)метанол.

G. Пиперазин.



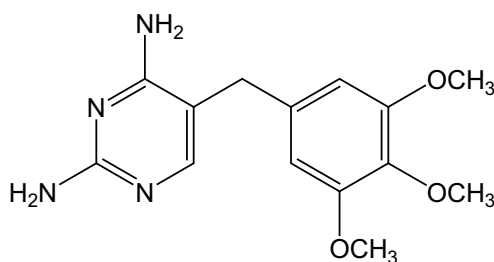
Н. R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: Этил-4-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат.

I. R = CH<sub>3</sub>: 1-Метил-4-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин (N-метилтриметазидин).

#### ТРИМЕТОПРИМ

*Trimethoprimum*

#### TRIMETHOPRIM



$C_{14}H_{18}N_4O_4$

М.м. 290,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Триметоприм содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 5-(3,4,5-триметоксибензил)-пиримидин-2,4-диамина в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый порошок.

Очень мало растворим в воде, малорастворим в 96% спирте.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 199°C до 203°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 20 мг испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят 0,1 М раствором натрия гидроксида до объема 10,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 230 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 287 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 240 до 250.

**С.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО триметоприма # или спектр, представленный на рисунке 1.

**D.** 25 мг испытуемого образца растворяют (при необходимости нагревают) в 5 мл 0,005 М раствора кислоты серной, прибавляют 2 мл раствора 16 г/л калия перманганата Р в 0,1 М растворе натрия гидроксида и нагревают до кипения. К горячему раствору прибавляют 0,4 мл раствора формальдегида Р, перемешивают, прибавляют 1 мл 0,5 М раствора кислоты серной, перемешивают, нагревают до кипения, охлаждают и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 2 мл метиленхлорида Р и интенсивно встряхивают. Органический слой в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм имеет флуоресценцию зеленого цвета.

## ИСПЫТАНИЯ

**Цветность** (2.2.2, метод II). 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл смеси из 1 объема воды Р, 4,5 объемов метанола Р и 5 объемов метиленхлорида Р. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**Сопутствующие примеси.**

**А.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* Содержимое контейнера ФСО триметоприма для проверки

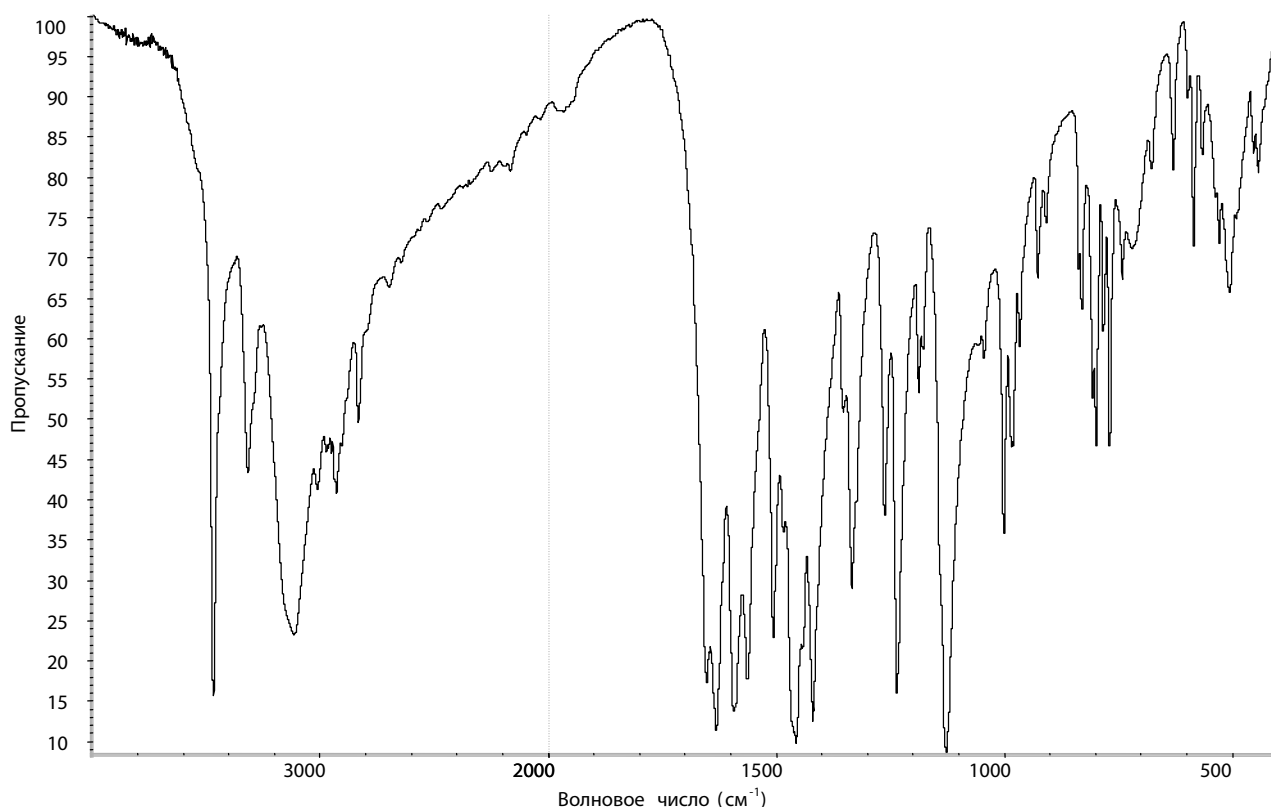


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО триметоприма в дисках с калия бромидом Р.

пригодности хроматографической системы (содержит примесь Е) растворяют в 1 мл подвижной фазы.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: метанол *Р* — раствор 1,4 г/л натрия перхлората *Р*, доведенный до рН 3,6 кислотой фосфорной *Р*, (30:70, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,3 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 11-кратное время удерживания триметоприма.

Относительное удерживание (по отношению к триметоприму; время удерживания — около 5 мин): примесь С — около 0,8; примесь Е — около 0,9; примесь А — около 1,5; примесь D — около 2,0; примесь G — около 2,1; примесь В — около 2,3; примесь J — около 2,7; примесь F — около 4,0.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси Е и триметоприма.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,43, для примеси Е — 0,53, для примеси J — 0,66):

– любая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,04 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,02%), и пик примеси Н (относительное удерживание — около 10,3).

**В.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5,0 мг ФСО триметоприма и 5,0 мг ФСО триметоприма примеси В растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем ни-*

*трильным* для хроматографии *Р* (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 350 м<sup>2</sup>/г и размером пор 10 нм;

– подвижная фаза: 1,14 г натрия гексансульфоната *Р* растворяют в 600 мл раствора 13,6 г/л калия дигидрофосфата *Р*, доводят до рН 3,1 кислотой фосфорной *Р* и смешивают с 400 мл метанола *Р*;

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 6-кратное время удерживания триметоприма.

Относительное удерживание (по отношению к триметоприму; время удерживания — около 4 мин): примесь Н — около 1,8; примесь I — около 4,9.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками триметоприма и примеси В.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси Н — 0,50, для примеси I — 0,28):

– любая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,04 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,02%) и пик примеси В (относительное удерживание — около 1,3).

**Примесь К.** Не более 0,0005 % (5 ppm). Газовая хроматография (2.2.28).

Испытуемый раствор. 0,500 г испытуемого образца растворяют в 35,0 мл цитратного буферного раствора рН 5,0 *Р*, прибавляют 10,0 мл 1,1-диметилэтилметилового эфира *Р*, интенсивно встряхивают и центрифугируют в течение 10 мин. Используют верхний слой.

Раствор сравнения. 5,0 мл кислоты хлористоводородной *Р* доводят водой *Р* до объема 50,0 мл, прибавляют 12,5 мг анилина *Р* (примесь К) и интенсивно встряхивают. 10,0 мкл полученного раствора и 10,0 мл 1,1-диметилэтилметилового эфира *Р* прибавляют к 35,0 мл цитратного буферного раствора рН 5,0 *Р*, интенсивно встряхивают и центрифугируют в течение 10 мин. Используют верхний слой.

Условия хроматографирования:

– колонка капиллярная кварцевая длиной 30 м и внутренним диаметром 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана *P* (толщина слоя 3 мкм);

– газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;

– скорость газа-носителя: 12 мл/мин;

– температура: колонка — 80°C, блок ввода проб — 230°C, детектор — 270°C;

– объем вводимой пробы: 3 мкл;

– детектор: термоионизационный, азот-и фосфор-селективный;

– время хроматографирования: 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– относительное стандартное отклонение: не более 5,0% для площадей пиков при шести повторных вводах пробы.

Предельное содержание примесей:

– примесь *K*: на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси *K* не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *C*). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Триметоприм в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия используют инактиватор — кислоту 4-аминобензойную *P*, которую вносят в фосфатный буферный раствор из расчета 0,05 г на 1 л среды. Посев на питательные среды № 8 и № 11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к триметоприму штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

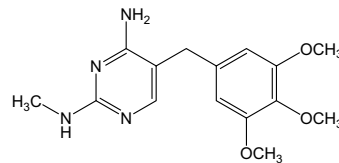
1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 29,03 мг  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ .

#### ПРИМЕСИ

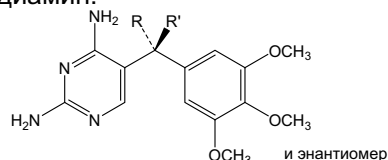
Определяемые жидкостной хроматографией (*A*): *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, *G*, *H*, *J*.

Определяемые жидкостной хроматографией (*B*): *B*, *H*, *I*.

Определяемые газовой хроматографией: *K*.

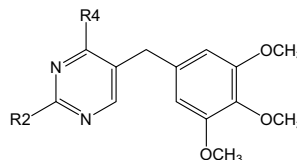


*A*. *N*<sup>2</sup>-Метил-5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-2,4-диамин.



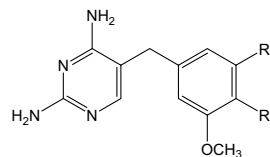
*B*. *R* + *R'* = *O*: (2,4-Диаминопиримидин-5-ил)-(3,4,5-триметоксифенил)метанол.

*C*. *R* = *OH*, *R'* = *H*: (*RS*)-(2,4-Диамино-пиримидин-5-ил)-(3,4,5-триметоксифенил)метанол.



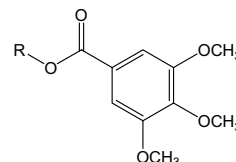
*D*. *R*<sub>2</sub> = *NH*<sub>2</sub>, *R*<sub>4</sub> = *OH*: 2-Амино-5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-4-ол.

*E*. *R*<sub>2</sub> = *OH*, *R*<sub>4</sub> = *NH*<sub>2</sub>: 4-Амино-5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-2-ол.



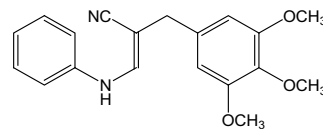
*F*. *R*<sub>3</sub> = *Br*, *R*<sub>4</sub> = *OCH*<sub>3</sub>: 5-(3-Бром-4,5-диметоксибензил)пиримидин-2,4-диамин.

*G*. *R*<sub>3</sub> = *OCH*<sub>3</sub>, *R*<sub>4</sub> = *OC*<sub>2</sub>*H*<sub>5</sub>: 5-(4-Этоксис-3,5-диметоксибензил)пиримидин-2,4-диамин.

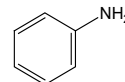


*H*. *R* = *CH*<sub>3</sub>: Метил-3,4,5-триметоксибензоат.

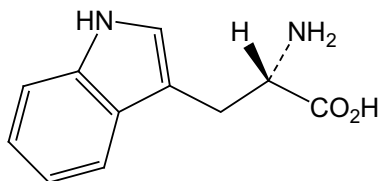
*J*. *R* = *H*: 3,4,5-Триметоксибензойная кислота.



*I*. 3-(Фениламино)-2-(3,4,5-триметоксибензил)-проп-2-еннитрил.



*K*. Анилин.

**ТРИПТОФАН***Tryptophanum***TRYPTOPHAN** $C_{11}H_{12}N_2O_2$ **М.м. 204,2****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Триптофан содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (S)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический или аморфный порошок.

Умеренно растворим в воде, малорастворим в 96% спирте. Растворяется в разведенных растворах минеральных кислот и растворах гидроксидов щелочных металлов.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C, D.

**A.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО триптофана # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**D.** 20 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды P, прибавляют 5 мл раствора диметиламинобензальдегида P6, 2 мл кислоты хлористоводородной P1 и нагревают на водяной бане. Появляется фиолетово-синее окрашивание.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 1 M растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -30,0 до -33,0 в пересчете на сухое вещество. 0,25 г испытуемого образца растворяют в воде P, при необходимости нагревая на водяной бане, и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

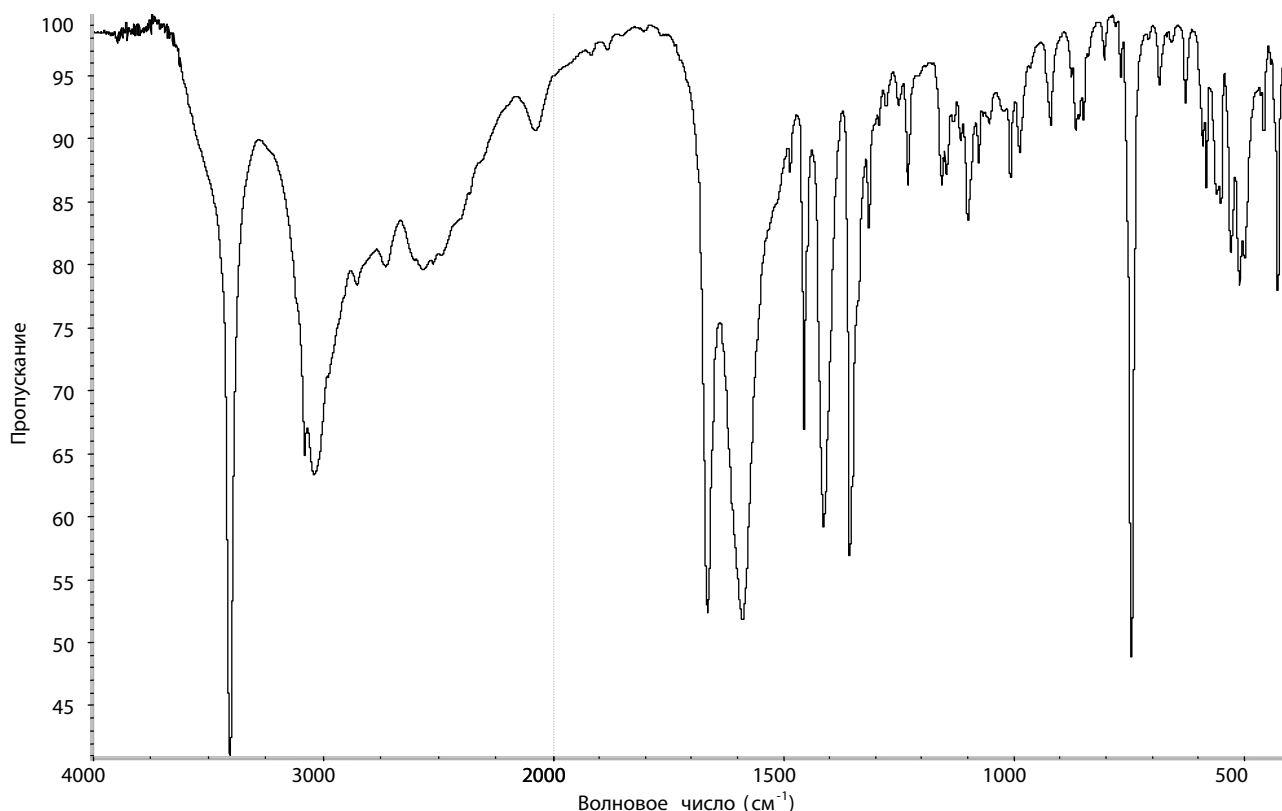


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО триптофана в дисках с калия бромидом P.



Смесь растворителей. Кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* (50:50, об/об).

Испытуемый раствор (а). 0,1 г испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 50 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО триптофана растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят смесью растворителей до объема 20 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг ФСО триптофана и 10 мг ФСО тирозина растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Примесь А и другие сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Эталонный раствор, испытуемые растворы и растворы сравнения готовят непосредственно перед использованием.

Буферный раствор рН 2,3. 3,90 г натрия дигидрофосфата *P* растворяют в 1000 мл воды *P*, прибавляют около 700 мл раствора 2,9 г/л кислоты фосфорной *P* и доводят до рН 2,3 этим же раствором кислоты.

Смесь растворителей. Ацетонитрил *P* — вода *P* (10:90, об/об).

Эталонный раствор. 10,0 мг *N*-ацетилтриптофана *P* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Испытуемый раствор (а). 0,10 г испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 0,10 г испытуемого образца растворяют в эталонном растворе

и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). Содержимое контейнера ФСО 1,1'-этилиденбистриптофана (примесь А) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения (b). Содержимое контейнера ФСО 1,1'-этилиденбистриптофана (примесь А) растворяют в 1,0 мл эталонного раствора.

Раствор сравнения (с). 0,5 мл раствора сравнения (а) доводят смесью растворителей до объема 5,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— температура: 40°C;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: ацетонитрил *P* — буферный раствор рН 2,3 (115:885, об/об);

— подвижная фаза В: ацетонитрил *P* — буферный раствор рН 2,3 (350:650, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—10	100	0
10—45	100 → 0	0 → 100
45—65	0	100
65—66	0 → 100	100 → 0
66—80	100	0

— скорость подвижной фазы: 0,7 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

— объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемых растворов (а) и (b) и растворов сравнения (b) и (с).

Времена удерживания: триптофан — около 8 мин; *N*-ацетилтриптофан — около 29 мин; примесь А — около 34 мин.

Пригодность хроматографической системы:

— разрешение: не менее 0,8 между пиками *N*-ацетилтриптофана и примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b); при необходимости изменяют временную программу градиента (увеличение времени элюирования подвижной фазой А приводит к увеличению времен удерживания и лучшему разрешению);

— отношение сигнал/шум: не менее 15 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

— фактор асимметрии: не более 3,5 для пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b);

— на хроматограмме испытуемого раствора (а) не должно обнаруживаться пика со временем удерживания, соответствующим

*N*-ацетилтриптофану (в случае присутствия такого пика необходимо откорректировать площадь пика *N*-ацетилтриптофана # на хроматограмме испытуемого раствора (b)).

Предельное содержание примесей:

– *примесь А* (не более 10 ppm): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *сумма примесей со временами удерживания, меньшими чем время удерживания триптофана* (не более 100 ppm): на хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей пиков с временами удерживания, меньшими чем время удерживания триптофана, не должна превышать 0,6 площади пика *N*-ацетилтриптофана на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей со временами удерживания, большими чем время удерживания триптофана и меньшими чем 1,8 времени удерживания N-ацетилтриптофана* (не более 300 ppm): на хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей пиков с временами удерживания, большими чем время удерживания триптофана и меньшими чем 1,8 времени удерживания *N*-ацетилтриптофана, не должна превышать 1,9-кратную площадь пика *N*-ацетилтриптофана на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,02 площади пика *N*-ацетилтриптофана на хроматограмме раствора сравнения (b) и пик *N*-ацетилтриптофана.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02 % (200 ppm). 0,25 г испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты азотной разведенной и доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор без дальнейшего прибавления кислоты азотной должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03 % (300 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют в смеси *кислота хлористоводородная разведенной Р* — *вода дистиллированная Р* (5:25, об/об) и доводят до объема 15 мл этим же растворителем.

**Аммония соли** (2.4.1, метод В). Не более 0,02 % (200 ppm). 0,10 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,2 мл *эталонного раствора аммония* (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P*.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,002 % (20 ppm). 0,50 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетон* *P1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды Р* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,001 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тя-

желые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm  $\text{Pb}$ ) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Триптофан в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

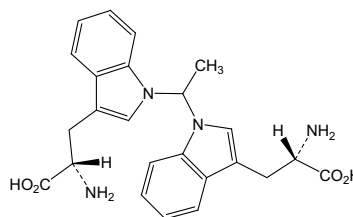
0,150 г испытуемого образца растворяют в 3 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавляют 30 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 *М* раствором *кислоты хлорной*, используя в качестве индикатора 0,1 мл *раствора нафтолбензеина Р*.

1 мл 0,1 *М* *раствора кислоты хлорной* соответствует 20,42 мг  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ .

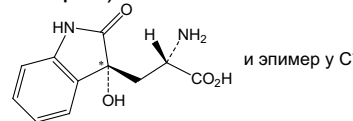
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

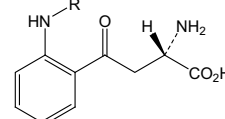
## ПРИМЕСИ



А. 3,3'-[Этилиденбис(1*H*-индол-1,3-диил)]бис-[(2*S*)-2-аминопропановая] кислота (1,1'-этилендистриптофан).

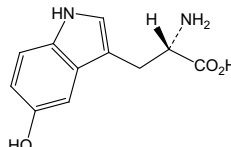


В. (S)-2-Амино-3-[(3*RS*)-3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил]пропановая кислота (диоксииндолилаланин).

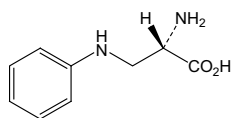


С. R = H: (S)-2-Амино-4-(2-аминофенил)-4-оксобутановая кислота (кинуренин).

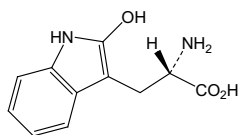
Е. R=CHO: (S)-2-Амино-4-[2-(формил-амино)-фенил]-4-оксобутановая кислота (*N*-формил-кинуренин).



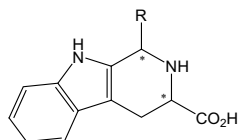
Д. (S)-2-Амино-3-(5-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)пропановая кислота (5-гидрокситриптофан).



Ф. (S)-2-Амино-3-(фениламино)пропановая кислота (3-фениламиноаланин).

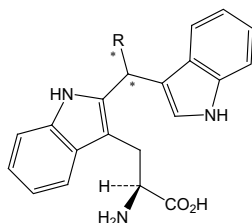


Г. (S)-2-Амино-3-(2-гидрокси-1H-индол-3-ил)пропановая кислота (2-гидрокситриптофан)



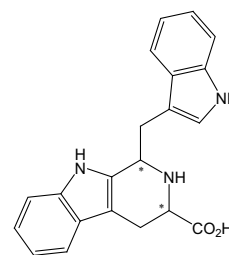
Н. R = H: (3RS)-1,2,3,4-Тетрагидро-9H-β-карболин-3-карбоновая кислота.

І. R = CH<sub>3</sub>: 1-Метил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-β-карболин-3-карбоновая кислота.



Ј. R = СНОН-СН<sub>2</sub>-ОН: (S)-2-Амино-3-[2-[2,3-дигидрокси-1-(1H-индол-3-ил)пропил]-1H-индол-3-ил]пропановая кислота.

К. R = H: (S)-2-Амино-3-[2-(1H-индол-3-илметил)-1H-индол-3-ил]пропановая кислота.

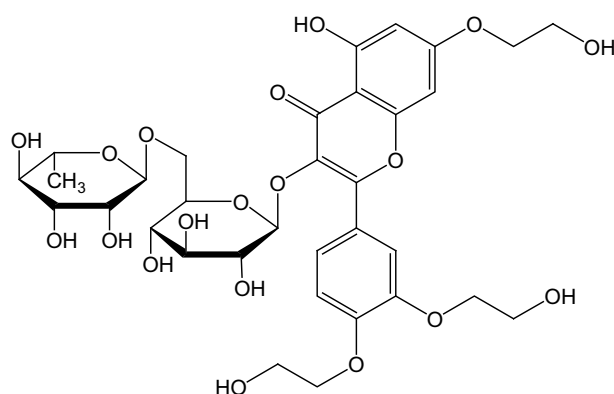


Л. 1-(1H-Индол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-β-карболин-3-карбоновая кислота.

## ТРОКСЕРУТИН

*Troxerutinum*

**TROXERUTIN**



C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>19</sub>

М.м. 743

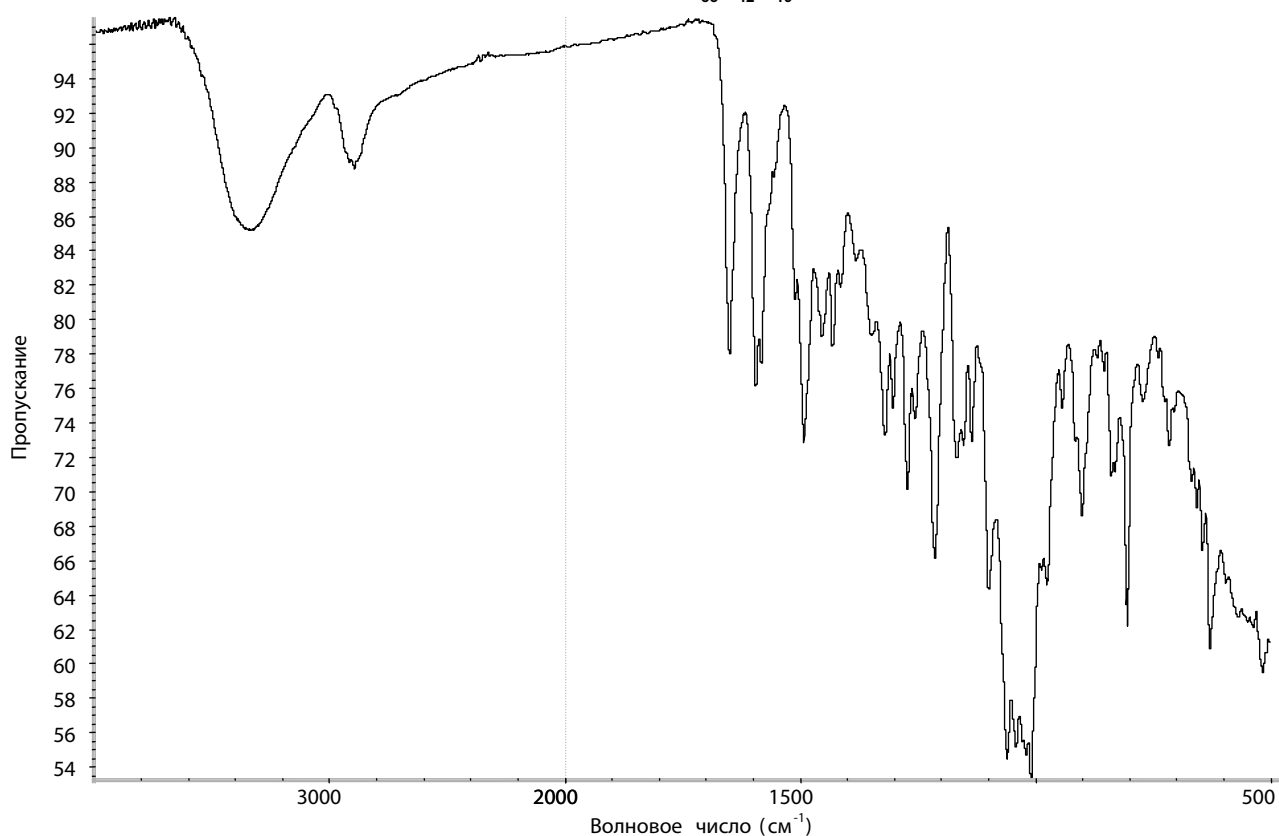


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО троксерутина.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Троксерутин представляет собой смесь О-гидроксизилированных производных рутина, содержащую не менее 80,0% 2-[3,4-бис(2-гидроксиэтокси)фенил]-3-[[6-О-(6-дезоксид- $\alpha$ -L-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозил]-окси]-5-гидрокси-7-(2-гидроксиэтокси)-4H-1-бензопиран-4-он(трис(гидроксиэтил)рутин), и содержит не менее 95,0% и не более 105,0%  $C_{33}H_{42}O_{19}$  в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтовато-зеленый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96% спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО троксерутина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Состав». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания и площади соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

## ИСПЫТАНИЯ

**Состав.** Жидкостная хроматография (2.2.29): определение проводят методом внутренней нормализации.

*Испытуемый раствор.* 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе, при необходимости используя ультразвуковую баню, и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 10,0 мг ФСО троксерутина растворяют в подвижной фазе, при необходимости используя ультразвуковую баню, и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 1 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10 мл. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р, с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь из 20 объемов ацетонитрила Р и 80 объемов раствора 15,6 г/л натрия дигидрофосфата Р, доведенного кислотой фосфорной разведенной Р или раствором натрия гидроксида разведенным Р до рН 4,4;

– скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 350 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания основного компонента троксерутина (трис(гидроксиэтил)рутин).

*Относительное удерживание* (по отношению к трис(гидроксиэтил)рутину; время удерживания — около 25 мин): тетракис(гидроксиэтил)-рутин — около 0,5; моно(гидроксиэтил)рутин — около 0,8; бис(гидроксиэтил)рутин — около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

– коэффициент разделения пиков: не менее 2,0 ( $H_p$  — высота пика бис(гидроксиэтил)рутин относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики бис(гидроксиэтил)рутина и трис(гидроксиэтил)рутина).

– отношение сигнал/шум: не менее 10 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

*Состав:*

– основной пик: не менее 80 %;

– любые другие пики: не более 5 %; допускается присутствие одного пика более 5 %, но не менее 10 %.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Этиленоксид.** Не более 0,0001 % (1 ppm). Парофазная газовая хроматография (2.2.28).

*Испытуемый раствор.* К 1,00 г испытуемого образца во флаконе прибавляют 1,0 мл воды Р и перемешивают до получения гомогенного раствора. Нагревают при температуре 70°C в течение 45 мин.

*Раствор сравнения.* К 1,00 г испытуемого образца во флаконе прибавляют 50 мкл этилен-оксида раствора Р4 и 950 мкл воды Р, плотно укупоривают. Нагревают при температуре 70°C в течение 45 мин.

Условия хроматографирования:

– колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и диаметром 0,32 мм, покрытая слоем поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)(метил)(86)-силоксана Р (толщина слоя 1 мкм);

– газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

– скорость подвижной фазы: 1,1 мл/мин.

– параметры парофазного пробоотборника:

– равновесная температура: 80°C,

– время достижения равновесия: 45 мин,

– температура передающей линии: 110°C,

– время приложения избыточного давления: 2 мин,

– время ввода пробы: 12 с;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0—5	40
	5—18	40 → 200
Блок ввода проб		150
Детектор		250

— детектор: пламенно-ионизационный;

— объем вводимой пробы: 1,0 мл.

Содержание этиленоксида *P* в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_1 \cdot m_1 \cdot 10^{-4}}{(S_2 \cdot m_2) - (S_1 \cdot m_3)},$$

где:

$S_1$  — площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_2$  — площадь пика этиленоксида на хроматограмме раствора сравнения;

$m_1$  — масса навески этиленоксида, взятого для приготовления раствора сравнения, мкг;

$m_2$  — масса навески испытуемого образца, взятого для приготовления испытуемого раствора, г;

$m_3$  — масса навески испытуемого образца, взятого для приготовления раствора сравнения, г.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *F*). Не более 0,001 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 5,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,4 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Троксерутин в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 100,0 мл воды *P*. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность раствора (2.2.25) при 350 нм.

Содержание  $C_{33}H_{42}O_{19}$  в процентах рассчитывают с использованием удельного показателя поглощения, равного 250.

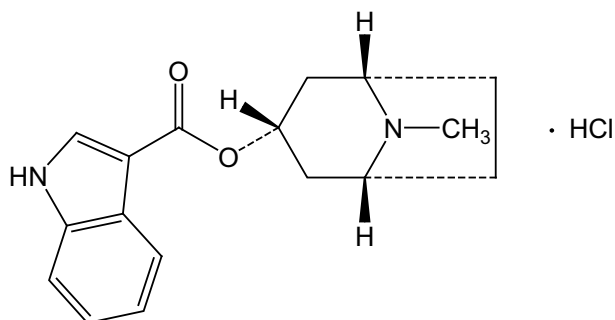
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ТРОПИСЕТРОНА ГИДРОХЛОРИД

*Tropisetroni hydrochloridum*

**TROPISETRON HYDROCHLORIDE**



$C_{17}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$

М.м. 320,8

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Трописетрона гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (1*R*,3*r*,5*S*)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-1*H*-индол-3-карбоксилата гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Легкорастворим или растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте, очень мало растворим в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *B*, *D*.

Вторая идентификация: *A*, *C*, *D*.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

**Испытуемый раствор.** 50 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 220 нм до 360 нм.

Максимумы поглощения: при 228 нм и при 282 нм.

Отношение оптических плотностей:  $A_{228}/A_{282}$  — от 1,3 до 1,4.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО трописетрона гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 5 мг испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения.** 5 мг ФСО трописетрона гидрохлорида растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

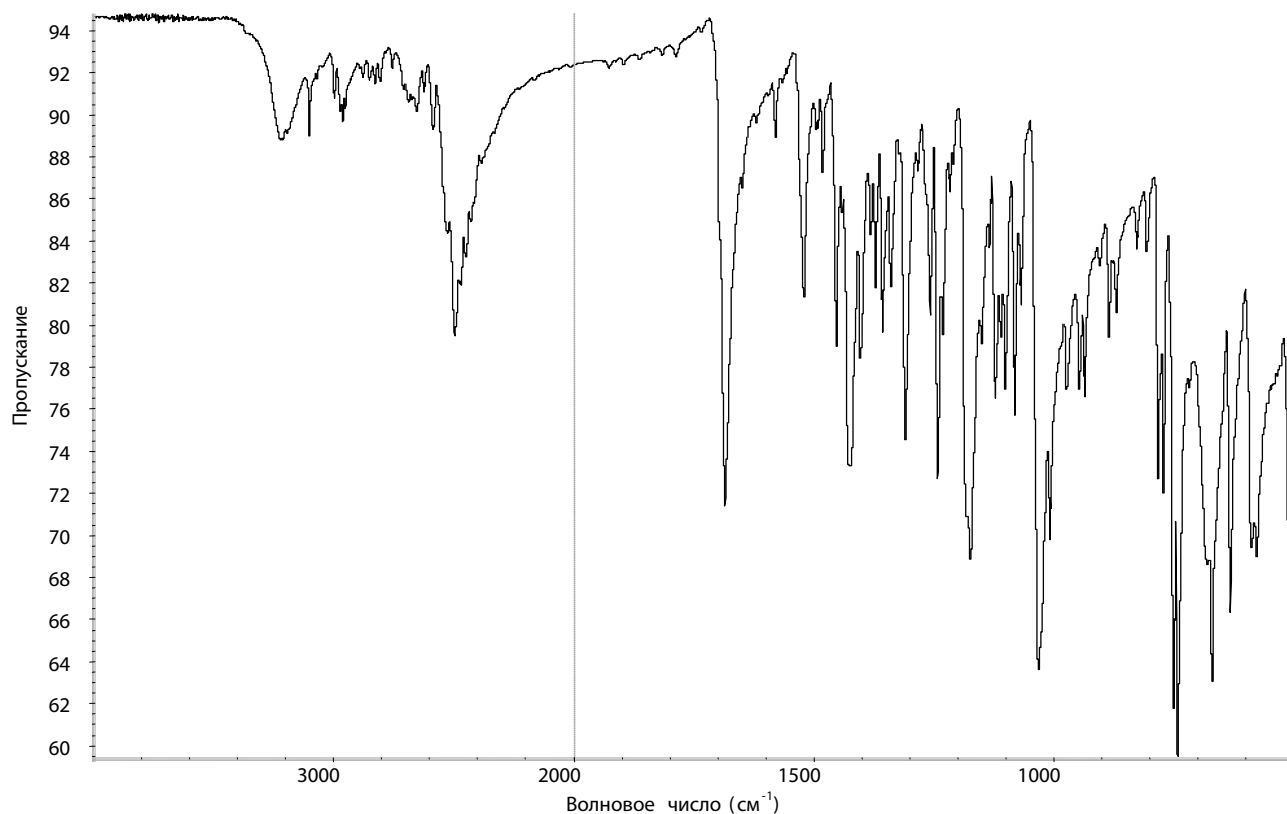


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО трописетрона гидрохлорида.

*Подвижная фаза:* кислота муравьиная безводная *P* — вода *P* — метанол *P* — метиленхлорид *P* (2:2:30:70, об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на холодном воздухе.

*Проявление А:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты А:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

*Проявление В:* пластинку опрыскивают раствором, приготовленным следующим образом: 0,85 г висмута нитрата основного *P* растворяют в смеси из 10 мл кислоты уксусной *P* и 40 мл воды *P*; к 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора 400 г/л калия йодида *P* и доводят водой *P* до объема 100 мл. Затем пластинку опрыскивают раствором пероксида водорода концентрированным *P*.

*Результаты В:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**Д.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>7</sub>.

**Примесь А.** Не более 0,5%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят до объема 5,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (а).* 5,0 мг ФСО тропина (примесь А) растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* до объема 20,0 мл. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а).

*Пластинка:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> *P*.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака *P* — метанол *P* — метиленхлорид *P* (5:40:60, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* в потоке холодного воздуха.

*Проявление:* пластинку погружают в раствор калия йодовисмутата P1.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Предельное содержание примесей:*

– *примесь А:* на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее примеси А, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 5,0 мг ФСО трописетрона примеси В и 5 мг ФСО этилиндол-3-карбоксилата растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: *триэтиламин Р — ацетонитрил Р — вода Р — метанол Р* (0,3:35:400:565, об/об/об/об);

– подвижная фаза В: *триэтиламин Р — ацетонитрил Р — вода Р — метанол Р* (0,3:100:100:800, об/об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—14	100	0
14—32	100 → 0	0 → 100
32—36	0	100
36—37	0 → 100	100 → 0
37—52	100	0

– скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к трописетрону; время удерживания — около 22 мин): примесь В — около 0,05; этилиндол-3-карбоксилат — около 0,2.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 4 между пиком примеси В и пиком этилиндол-3-карбоксилата.

*Предельное содержание примесей:*

– *примесь В* (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего любой неспецифицированной примеси, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих всем примесям, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**N,N-Диметиланилин.** Не более 0,002% (20 ppm). Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* 250 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 10,0 мг N,N-диметиланилина Р растворяют в подвижной фазой А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: *триэтиламин Р — ацетонитрил Р — вода Р — метанол Р* (0,3:35:400:565, об/об/об/об);

– подвижная фаза В: *триэтиламин Р — ацетонитрил Р — вода Р — метанол Р* (0,3:100:100:800, об/об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—10	100	0
10—11	100 → 0	0 → 100
11—30	0	100
30—31	0 → 100	100 → 0
31—50	100	0

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 248 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

*Предельное содержание примесей:*

– *N,N-диметиланилин:* на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика N,N-диметиланилина не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,3%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Трописетрона гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 8, № 11 проводят из разведения 1:100, на питательную среду № 2 — из разведения 1:10.

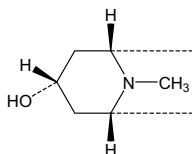
#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты уксусной безводной Р, прибавляют 70 мл уксусного ангидрида Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

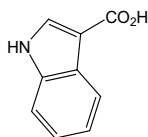
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 32,08 мг  $C_{17}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ .

#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В.



А. (1R,3r,5S)-8-Метил-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ол (тропин).

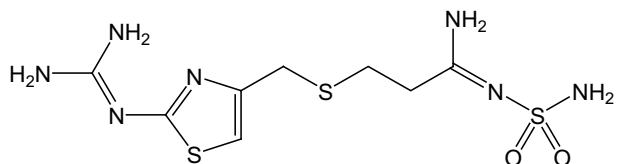


В. 1H-Индол-3-карбоновая кислота.

## ФАМОТИДИН

Famotidinum

**FAMOTIDINE**



$C_8H_{15}N_7O_2S_3$

М.м. 337,5

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фамотидин содержит не менее 98,5% и не более 101,5% 3-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]-N'-сульфамоилпропанимида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый кристаллический порошок либо кристаллы.

Очень мало растворим в воде, легкорастворим в кислоте уксусной ледяной, очень мало растворим в этаноле, практически нерастворим в этилацетате. Растворяется в разведенных минеральных кислотах.

Обладает полиморфизмом (5.9).

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО фамотидина # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то 0,10 г испытуемого образца и 0,10 г ФСО фамотидина суспендируют по отдельности в 5 мл воды Р, нагревают до кипения и охлаждают, протирая стенки пробирки стеклянной палочкой для инициации кристаллизации. Фильтруют, промывают кристаллы 2 мл ледяной воды Р и сушат при температуре 80°C и давлении, не превышающем 670 Па, в течение 1 ч. Сухие остатки используют для получения новых спектров.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в растворе 50 г/л кислоты хлористоводородной Р, нагревая при необходимости до 40°C, и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 12,5 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 2,5 мг ФСО фамотидина примеси D растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 0,50 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 5,0 мг ФСО фамотидина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, D, Е, F, G) растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем окта-



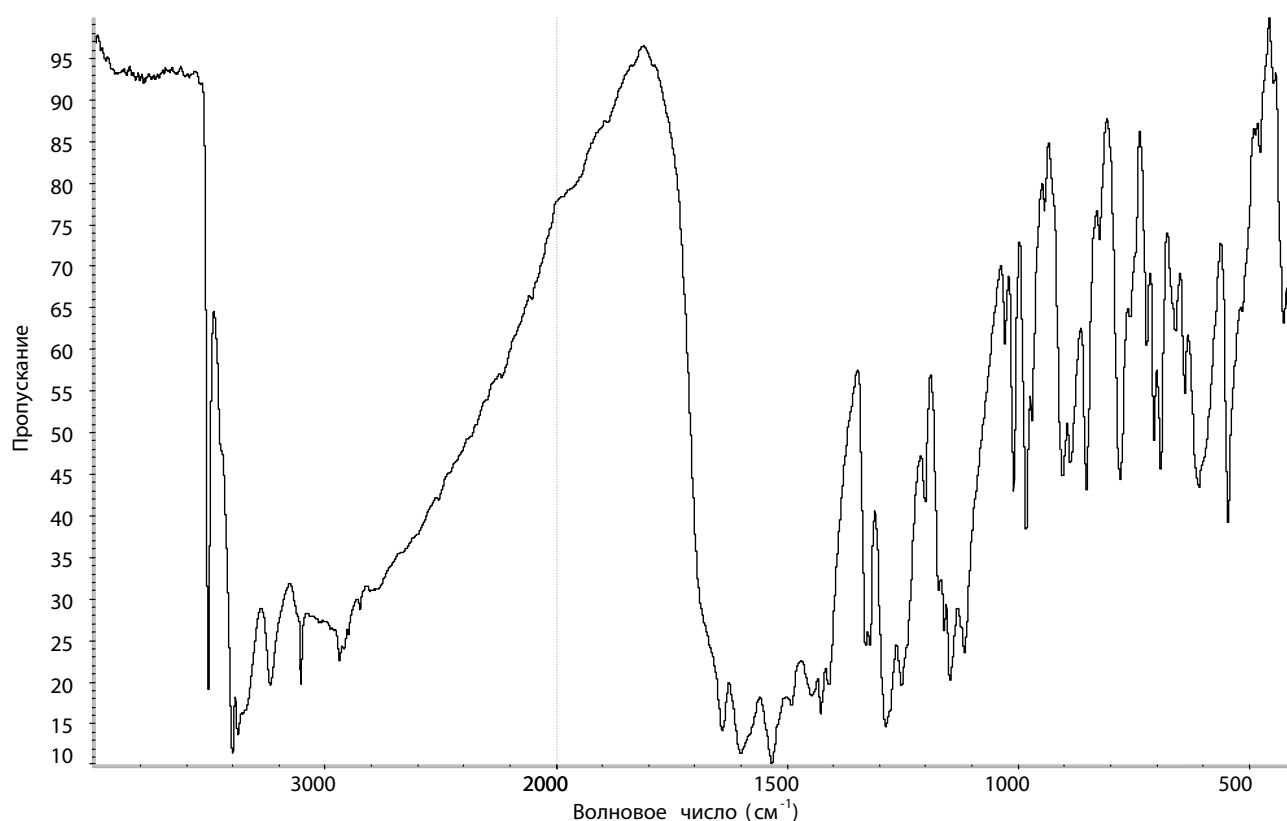


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО фамотицина в дисках с калия бромидом Р.

децилсилильным энкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 50°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смесь из 6 частей метанола Р, 94 частей ацетонитрила Р и 900 объемов раствора 1,882 г/л натрия гексансульфоната Р, доведенного кислотой уксусной Р до pH 3,5;

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Скорость подвижной фазы (мл/мин)
0—23	100 → 96	0 → 4	1
23—27	96	4	1 → 2
27—47	96 → 78	4 → 22	2
47—48	78 → 100	22 → 0	2
48—54	100	0	2 → 1

– спектрофотометрический детектор, длина волны 265 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Относительные времена удерживания (по отношению к фамотидину; время удерживания — около 21 мин): примесь D — около 1,1; примесь C — около 1,2; примесь G — около 1,4; примесь F — около 1,5; примесь A — около 1,6; примесь B — около 2,0; примесь E — около 2,1.

Пригодность хроматографической системы:

– хроматограмма раствора сравнения (с) должна соответствовать хроматограмме ФСО фамотицина для проверки пригодности хроматографической системы;

– времена удерживания: фамотидин — 19—23 мин на всех хроматограммах; примесь E — не более 48 мин на хроматограмме раствора сравнения (с);

– разрешение: не менее 3,5 между пиками фамотицина и примеси D на хроматограмме раствора сравнения (b).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси A — 1,9; для примеси B — 2,5; для примеси C — 1,9; для примеси F — 1,7; для примеси G — 1,4):

– примеси A, G (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примеси B, C, D, E (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь каждого пика, соответствующего примеси, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a), и не более трех из них могут иметь площадь, превышающую площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,1%);

– примесь F (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превы-

шать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *любая другая примесь* (не более 0,1% и не более 0,05%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме пика фамотидина и пиков примесей А, В, С, D, E, F, G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) для пиков со временем выхода менее 25 мин (0,1%) и не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) для пиков со временем выхода более 25 мин (0,05%);

– *сумма примесей* (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,02%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 80°C и давлении, не превышающем 670 Па, в течение 5 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фамотидин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

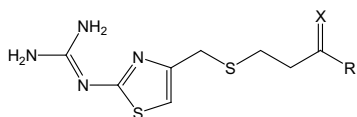
0,120 г испытуемого образца растворяют в 60 мл *кислоты уксусной безводной P* и титруют 0,1 М *раствором хлорной кислоты* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М *раствора хлорной кислоты* соответствует 16,87 мг  $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



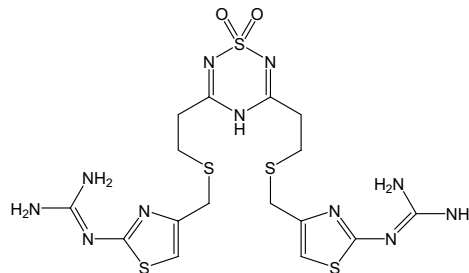
A. R = NH<sub>2</sub>, X = NH: 3-[[[2-[(Диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]пропанимидаид.

C. R = NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, X = O: 3-[[[2-[(Диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]-N-сульфамойлпропанимидаид.

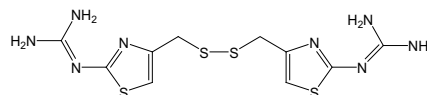
D. R = NH<sub>2</sub>, X = O: 3-[[[2-[(Диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]пропанимидаид.

F. R = OH, X = O: 3-[[[2-[(Диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]пропионовая кислота.

G. R = NH-CN, X = NH: N-Циано-3-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]пропанимидаид.



В. 3,5-бис[2-[[[2-[(Диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]этил]-4H-1,2,4,6-тиатриазина 1,1-диоксида.

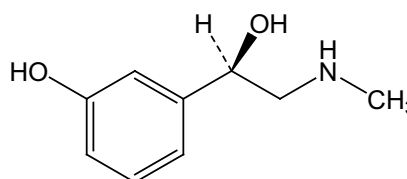


Е. 2,2'-[Дисульфандиил]бис(метилентиазол-4,2-диил)дигуанидин.

## ФЕНИЛЭФРИН

*Phenylephrinum*

**PHENYLEPHRINE**



$C_9H_{13}NO_2$

М.м. 167,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фенилэфрин содержит не менее 99,0% и не более 100,5% (1R)-1-(3-гидроксифенил)-2-(метиламино)этанола в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, умеренно растворим в метаноле, малорастворим в 96% спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 174°C.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО фенилэфрина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Смесь растворителей.** Смесь из равных объемов метилхлорида Р и метанольного раствора кислоты хлористоводородной (1 объем кислоты хлористоводородной Р доводят метанолом Р до 10 объемов).

**Испытуемый раствор.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 20 мг ФСО фенилэфрина растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 1 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный Р — метанол Р — метилхлорид Р (0,5:25:70, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** на менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** в потоке холодного воздуха.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм; пластинку опрыскивают раствором 1 г/л соли проч-

ного синего В Р в растворе 50 г/л натрия карбоната Р и просматривают при дневном свете.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл 1 М растворе кислоты хлористоводородной, прибавляют 0,05 мл раствора меди сульфата Р и 1 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида Р. Появляется фиолетовое окрашивание. Прибавляют 1 мл эфира Р и встряхивают. Верхний слой остается бесцветным.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>7</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -53 до -57 в пересчете на сухое вещество. 1,250 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Смесь растворителей.** Раствор кислоты хлористоводородной разведенной Р —

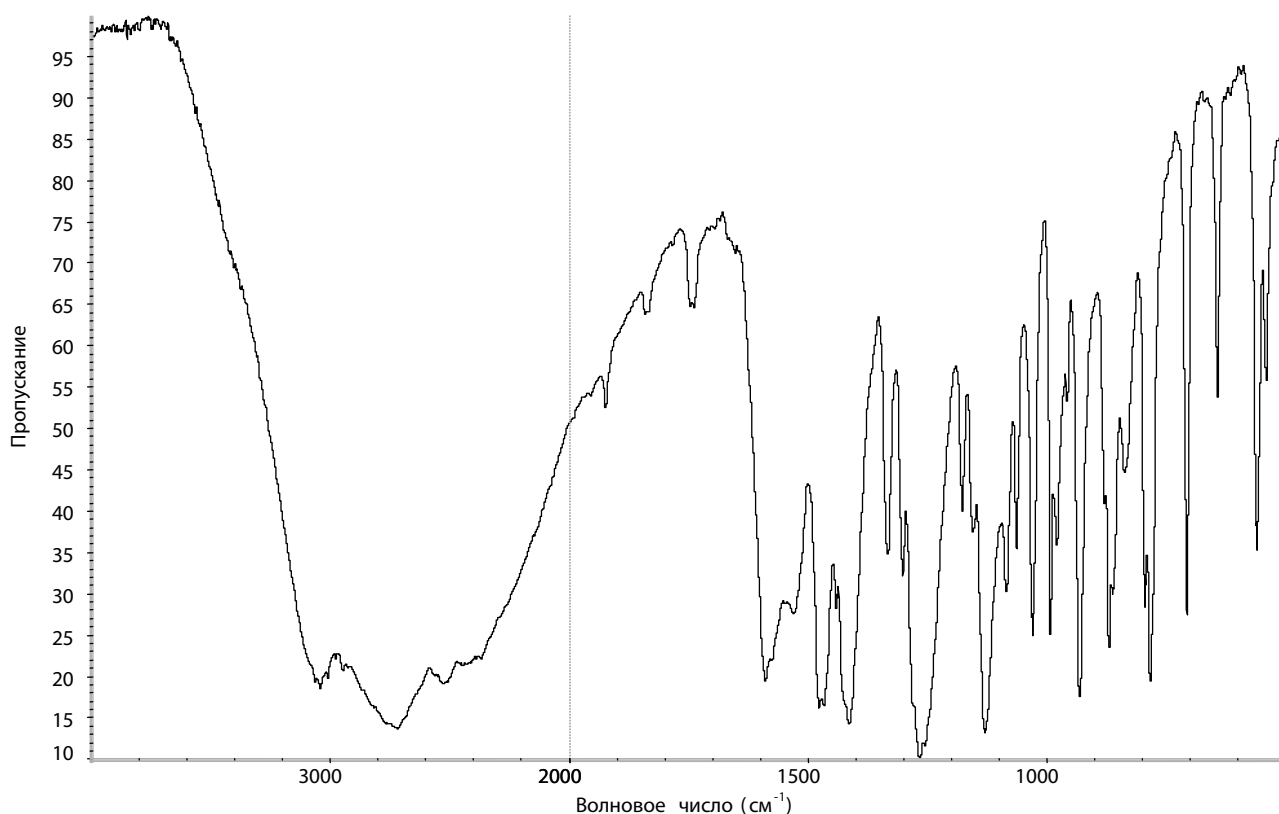


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО фенилэфрина в дисках с калия бромидом Р.

подвижная фаза В — подвижная фаза А (5:200:800, об/об/об).

**Буферный раствор pH 2,8.** 3,25 г натрия октансульфоната *P* растворяют в 1000 мл воды *P* при перемешивании в течение 30 мин и доводят кислотой фосфорной разведенной *P* до pH 2,8.

**Испытуемый раствор.** 41,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** Содержимое контейнера с ФСО фенилэфрина гидрохлорида для идентификации пиков (содержит примеси С и Е) растворяют в 2 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,055 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;

– температура: 45°C;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил *P1* — буферный раствор pH 2,8 (10:90, об/об);

– подвижная фаза В: буферный раствор pH 2,8 — ацетонитрил *P1* (10:90, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—3	93	7
3—13	93 → 70	7 → 30
13—14	70 → 93	30 → 7

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Относительное удерживание** (по отношению к фенилэфрину; время удерживания — около 2,8 мин): примесь С — около 1,3; примесь Е — около 3,6.

**Пригодность хроматографической системы:**

– **фактор асимметрии:** не более 1,9 для основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

– **коэффициент разделения пиков:** не менее 5 ( $H_p$  — высота пика примеси С относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси С и фенилэфрина).

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 0,5, для примеси Е — 0,5):

– **примеси С, Е** (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– **неспецифицированные примеси** (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего любой неспецифицированной примеси, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– **сумма примесей** (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих всем примесям, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фенилэфрин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной *P* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 16,72 мг  $C_9H_{13}NO_2$ .

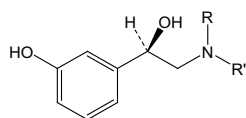
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

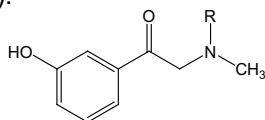
**Специфицированные примеси:** С, Е.

**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10 *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, D.



A.  $R = R' = H$ : (1*R*)-2-Амино-1-(3-гидроксифенил)этанол (норфенилэфрин).

D.  $R = CH_2-C_6H_5$ ,  $R' = CH_3$ : (1*R*)-2-(Бензилметиламино)-1-(3-гидроксифенил)этанол (бензилфенилэфрин).



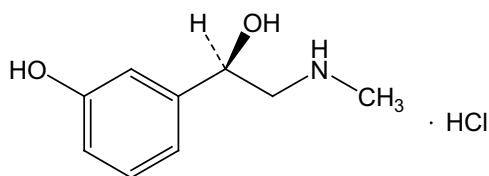
C.  $R = H$ : 1-(3-Гидроксифенил)-2-(метиламино)этанон (фенилэфрон).

E.  $R = CH_2-C_6H_5$ : 2-(Бензилметиламино)-1-(3-гидроксифенил)этанон (бензилфенилэфрон).

## ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИД (# МЕЗАТОН)

*Phenylephrini hydrochloridum*

### PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE



$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

М.м. 203,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фенилэфрина гидрохлорид содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (1*R*)-1-(3-гидроксифенил)-2-(метиламино)этанола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде и в 96 % спирте.

Температура плавления: около 143°C.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, C, E.

Вторая идентификация: A, B, D, E.

A. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

B. Температура плавления (2.2.14): от 171°C до 176°C. 0,3 г испытуемого образца растворяют в 3 мл воды P, прибавляют 1 мл раствора аммиака разведенного P1 и инициируют кристаллизацию путем трения стеклянной палочкой о стенки колбы. Полученные кристаллы промывают водой P и сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

C. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО фенилэфрина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

D. 10 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл воды P, прибавляют 0,05 мл раствора 125 г/л меди сульфата P и 1 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида P. Появляется фиолетовое окрашивание. Прибавляют 1 мл эфира P и встряхивают. Верхний слой остается бесцветным.

E. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,00 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, полученной из воды дистиллированной P, и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного P и 0,2 мл 0,01 M раствора натрия гидроксида. Появляется желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 M раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -43 до -47 в пересчете на сухое вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Подвижная фаза В — подвижная фаза А (20:80, об/об).

Буферный раствор pH 2,8. 3,25 г натрия октансульфоната P растворяют в 1000 мл воды P при перемешивании в течение 30 мин и доводят до pH 2,8 кислотой фосфорной разведенной P.

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 5,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). Содержимое контейнера ФСО фенилэфрина гидрохлорида для идентификации пиков (содержит примеси C и E) растворяют в 2 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,055 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии P с размером частиц 3 мкм;

— температура: 45°C;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: ацетонитрил P1 — буферный раствор pH 2,8 (10:90, об/об);

— подвижная фаза В: буферный раствор pH 2,8 — ацетонитрил P1 (10:90, об/об);

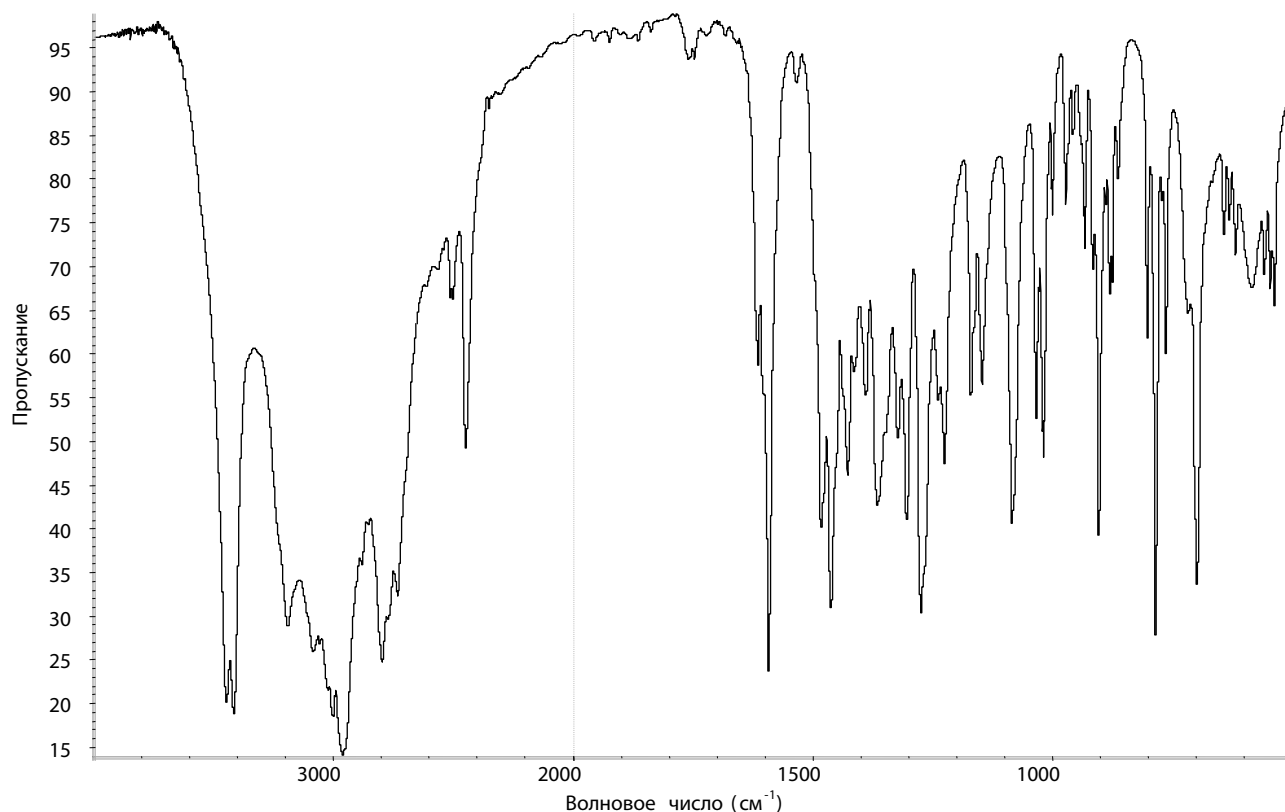


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО фенилэфрина гидрохлорида в дисках с калия бромидом Р.

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—3	93	7
3—13	93 → 70	7 → 30
13—14	70 → 93	30 → 7

— скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

— объем вводимой пробы: 10 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к фенилэфрину; время удерживания — около 2,8 мин): примесь С — около 1,3; примесь Е — около 3,6.

Пригодность хроматографической системы:

— фактор асимметрии: не более 1,9 для основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

— коэффициент разделения пиков: не менее 5 ( $H_p$  — высота пика примеси С относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси С и фенилэфрина).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 0,5, для примеси Е — 0,5):

— примеси С, Е (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

— неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раст-

вора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей С и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

— сумма примесей (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,05% (500 ppm).

Раствор S должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32).

Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фенилэфрина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в смеси из 0,5 мл 0,1 М раствора кислоты хло-

ристоводородной и 80 мл 96 % спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида этанольным потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 20,37 мг  $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$ .

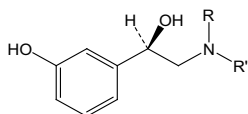
#### # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

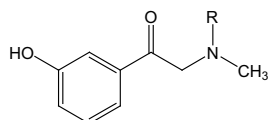
Специфицированные примеси: *C*, *E*.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10 *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *A*, *D*.



*A*.  $R = R' = H$ : (1*R*)-2-Амино-1-(3-гидроксифенил)этанол (норфенилэфрин).

*D*.  $R = CH_2-C_6H_5$ ,  $R' = CH_3$ : (1*R*)-2-(Бензилметиламино)-1-(3-гидроксифенил)этанол (бензилфенилэфрин).



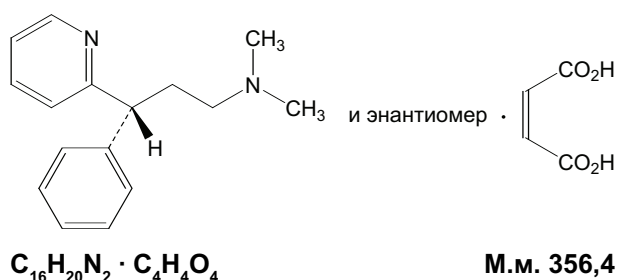
*C*.  $R = H$ : 1-(3-Гидроксифенил)-2-(метиламино)этанон (фенилэфрон).

*E*.  $R = CH_2-C_6H_5$ : 2-(Бензилметиламино)-1-(3-гидроксифенил)этанон (бензилфенилэфрон).

## ФЕНИРАМИНА МАЛЕАТ

*Pheniramine maleas*

**PHENIRAMINE MALEATE**



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фенирамина малеат содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % (3*RS*)-*N,N*-диметил-3-фенил-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-амин (Z)-бутандиоата в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, легкорастворим в 96 % спирте, в метаноле и в метиленхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *C*, *D*.

Вторая идентификация: *A*, *B*, *D*.

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 106°C до 109°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 40,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,1 *M* растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят 0,1 *M* раствором кислоты хлористоводородной до объема 50,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 220 нм до 320 нм.

*Максимум поглощения:* при 265 нм.

*Плецо:* при 261 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 200 до 220.

**C.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО фенирамина малеата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**D.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 0,10 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 65 мг кислоты малеиновой *P* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 0,10 г ФСО фенирамина малеата растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  *P*.

*Подвижная фаза:* вода *P* — кислота муравьиная безводная *P* — метанол *P* — диизопропиловый эфир *P* (3:7:20:70, об/об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 12 см от линии старта.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются два полностью разделенных пятна; верхнее пятно соответствует по расположению и размеру пятну на хрома-

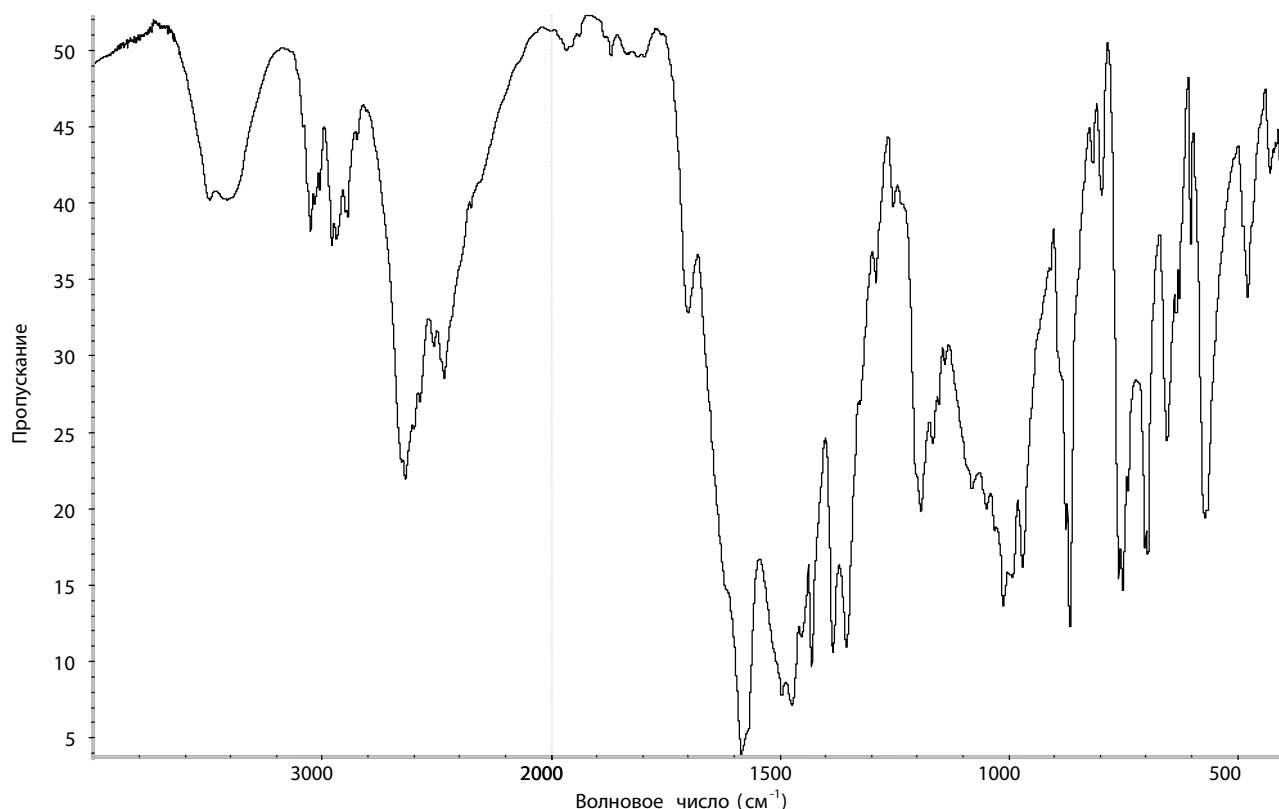


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО фенирамина малеата в дисках с калия бромидом Р.

тограмме раствора сравнения (а), нижнее пятно соответствует по расположению и размеру пятну на хроматограмме раствора сравнения (b).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 5,5. 0,20 г испытуемого образца растворяют в 20,0 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От -0,10° до +0,10°. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси ацетонитрил Р — подвижная фаза А (1:9, об/об) и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг 2-бензилпипридина Р (примесь А) растворяют в 10,0 мл испытуемого раствора и доводят смесью ацетонитрил Р — подвижная фаза А (1:9, об/об) до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят смесью ацетонитрил Р — подвижная фаза А (1:9, об/об) до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят

смесью ацетонитрил Р — подвижная фаза А (1:9, об/об) до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка из нержавеющей стали длиной 0,30 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная силикагелем диметилсектадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 10 мкм;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: раствор 5,056 г/л натрия гептансульфоната Р, доведенный кислотой фосфорной Р до pH 2,5;

— подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—35	90 → 62	10 → 38
35—37	62 → 90	38 → 10

— скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 264 нм;

— объем вводимой пробы: 20 мкл.

Колонку уравнивают подвижной фазой следующего состава: подвижная фаза А — подвижная фаза В (90:10, об/об).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

— на хроматограмме раствора обнаруживаются три основных пика (кислота малеиновая, примесь А и фенирамин);



– *разрешение*: не менее 8 между пиком примеси А и пиком фенирамина.

*Предельное содержание примесей*:

– *любая примесь* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика maleиновой кислоты, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 1 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика maleиновой кислоты, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,1 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60 °С в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фенирамина maleат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

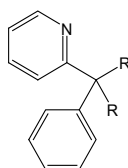
0,260 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *кислоты уксусной безводной* Р и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 17,82 мг  $C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_4H_4O_4$ .

#### ХРАНЕНИЕ

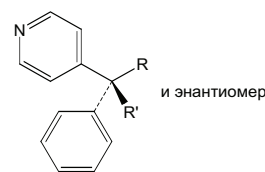
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



А. R = H: 2-Бензилпиридин.

Д. R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: N,N,N,N'-Тетраметил-3-фенил-3-(пиридин-2-ил)пентан-1,5-диамин.



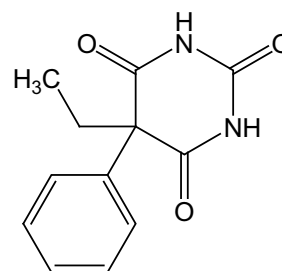
В. R = R' = H: 4-Бензилпиридин.

С. R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R' = H: (3RS)-N,N-Диметил-3-фенил-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-амин.

## ФЕНОБАРБИТАЛ

*Phenobarbitalum*

**PHENOBARBITAL**



$C_{12}H_{12}N_2O_3$

М.м. 232,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фенобарбитал содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 5-этил-5-фенилпиридин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте. Образует водорастворимые соединения при взаимодействии с гидроксидами и карбонатами щелочных металлов и аммония.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация*: А, В.

*Вторая идентификация*: А, С, Д.

**А.** Температура плавления (2.2.14). Смешивают равные части испытуемого образца и ФСО *фенобарбитала* и определяют температуру плавления смеси. Разница между температурами плавления (около 176 °С) не должна превышать 2 °С.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение*: ФСО *фенобарбитала* # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор*. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения*. 0,1 г ФСО *фенобарбитала* растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

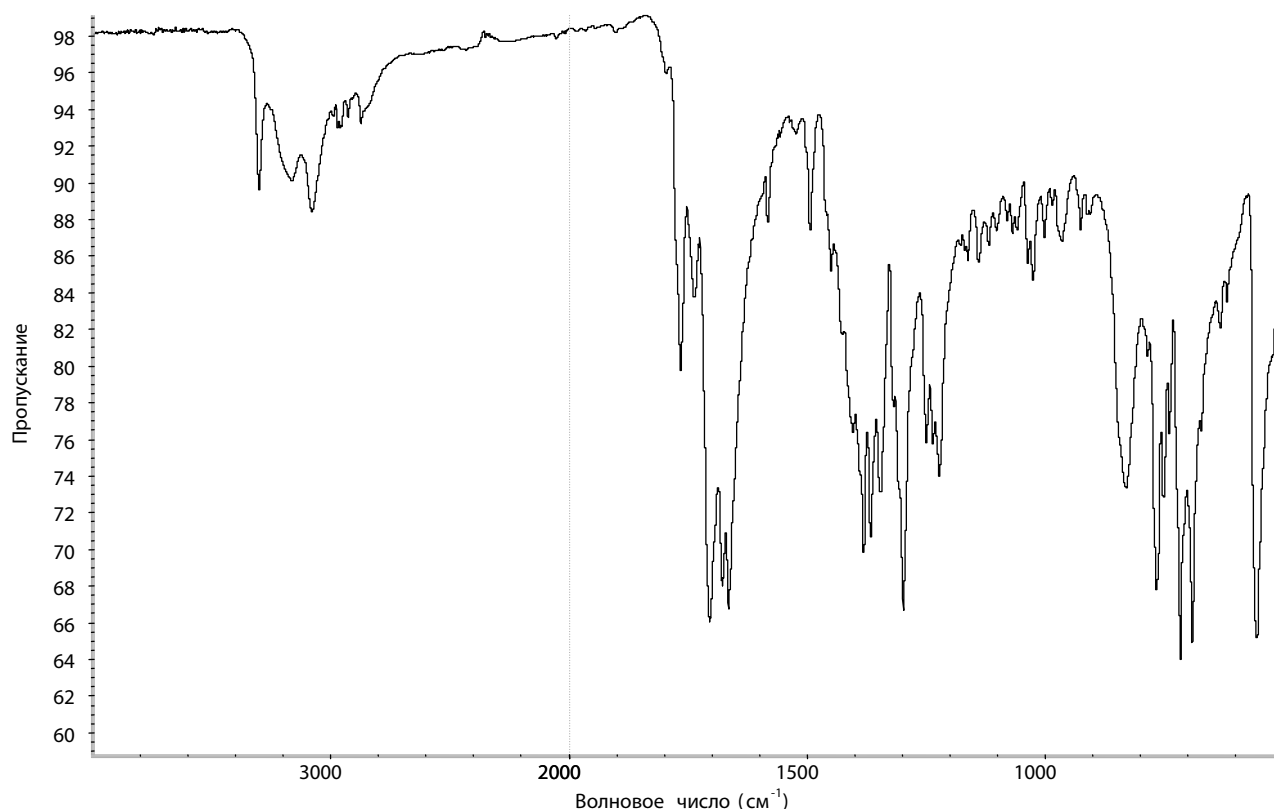


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО фенобарбитала.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> P.

**Подвижная фаза:** нижний слой смеси раствор аммиака концентрированный P — 96 % спирт P — хлороформ P (5:15:80, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 18 см от линии старта.

**Проявление:** пластинку немедленно просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**D.** Испытуемый образец дает реакцию на барбитураты (за исключением N-замещенных) (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 4 мл раствора натрия гидроксида разведенного P и 6 мл воды P.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>6</sub>.

**Кислотность.** К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 50 мл воды P и кипятят в течение 2 мин, охлаждают и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного P. Появляется оранжево-желтое окрашивание. При прибавлении не

более 0,1 мл 0,1 M раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на желтую.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте P и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** 0,5 мл испытуемого раствора доводят 96 % спиртом P до объема 100 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> P.

**Подвижная фаза:** нижний слой смеси раствор аммиака концентрированный P — 96 % спирт P — хлороформ P (5:15:80, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 20 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не более 15 см от линии старта.

**Проявление:** пластинку немедленно просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. Пластику опрыскивают реактивом дифенилкарбазон-ртутным P, сушат на воздухе и опрыскивают свежеприготовленной смесью раствор калия гидроксида спиртовой P — 96 % спирт, свободный от альдегидов, P (1:5, об/об). Пластику нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 5 мин и немедленно просматривают.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора при про-

сматривании в ультрафиолетовом свете и после опрыскивания любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,00 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фенобарбитал в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 5 мл пиридина *P*, прибавляют 0,5 мл раствора тимолфталейна *P*, 10 мл раствора серебра нитрата в пиридине *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида этанольным до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 11,61 мг  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

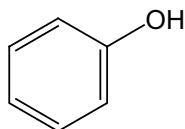
#### # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## ФЕНОЛ

*Phenolum*

**PHENOL**



$C_6H_6O$

М.м. 94,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фенол содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 %  $C_6H_6O$ .

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветные или слабо-розовые или слабо-желтоватые кристаллы либо кристаллическая масса. Расплавается на воздухе.

Растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте, в глицерине и в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 2 мл раствора аммиака концентрированного *P*. Испытуемый образец растворяется полностью. Полученный раствор разводят водой *P* до объема 100 мл. К 2 мл разведенного раствора прибавляют 0,05 мл раствора натрия

гипохлорита концентрированного *P*. Появляется синее окрашивание, которое со временем усиливается.

**В.** К 1 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 10 мл воды *P* и 0,1 мл раствора железа хлорида *P1*. Появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при прибавлении 5 мл 2-пропанола *P*.

**С.** К 1 мл раствора *S* прибавляют 10 мл воды *P* и 1 мл бромной воды *P*. Образуется белый осадок.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона  $V(K)_6$ .

**Кислотность.** К 2 мл раствора *S* прибавляют 0,05 мл раствора метилового оранжевого *P*. Раствор должен быть желтым.

**Температура затвердевания** (2.2.18). Не менее 39,5°C.

**Остаток после выпаривания.** Не более 0,05 %. 5,000 г испытуемого образца выпаривают досуха на водяной бане и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 1 ч.

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фенол в условиях испытаний обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 производят из разведения 1:50, на питательную среду № 3 и № 8 — из разведения 1:20.

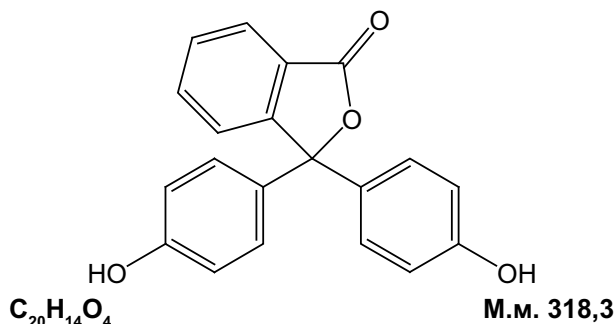
#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,000 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 50,0 мл 0,0167 *M* раствора бромид-бромата и 5 мл кислоты хлористоводородной *P*. Колбу закрывают пробкой, выдерживают в течение 30 мин при периодическом перемешивании и еще 15 мин без перемешивания. Прибавляют 5 мл раствора 200 г/л калия йодида *P*, встряхивают и титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата до слабо-желтого окрашивания. Прибавляют 0,5 мл раствора крахмала *P*, 10 мл хлороформа *P* и продолжают титровать при интенсивном встряхивании. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 *M* раствора бромид-бромата соответствует 1,569 мг  $C_6H_6O$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

**ФЕНОЛФТАЛЕИН***Phenolphthaleinum****PHENOLPHTHALEIN*****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Фенолфталейн содержит не менее 98,0% и не более 101,0% 3,3-бис(4-гидроксифенил)-изобензофуран-1(3H)-она в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в 96% спирте.

Температура плавления: около 260°C.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем (раствор А). К 2,0 мл раствора А прибавляют 5,0 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят 96% спиртом *P* до объема 50,0 мл (раствор А<sub>1</sub>). К 10,0 мл раствора А прибавляют 5,0 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят 96% спиртом *P* до объема 50,0 мл (раствор А<sub>2</sub>). К 2,0 мл раствора А прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят 96% спиртом *P* до объема 50,0 мл (раствор В). Спектр поглощения раствора А<sub>1</sub> в области длин волн от 220 нм до 250 нм имеет максимум при 229 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме при 229 нм составляет от 922 до 1018. Спектр поглощения раствора А<sub>2</sub> в области длин волн от 220 нм до 250 нм имеет максимум при 276 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме при 276 нм составляет от 142 до 158. Спектр поглощения раствора В в области длин волн от 230 нм до 270 нм имеет максимум при 249 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме при 249 нм составляет от 744 до 822.

**В.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*. Появляется красное окрашивание. Прибавляют 5 мл кислоты серной разведенной *P*. Раствор обесцвечивается.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** К 2,0 г испытуемого образца прибавляют 40 мл воды дистиллированной *P* и нагревают до кипения. Охлаждают и фильтруют.

**Прозрачность** (2.2.1). 0,20 г испытуемого образца растворяют в 5 мл 96% спирта *P*. Полученный раствор должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного как указано в испытании «Прозрачность», должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>7</sub>.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора S прибавляют 0,15 мл раствора бромтимолового синего *P*1. При прибавлении не более 0,05 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на желтую. При прибавлении к полученному раствору не более 0,10 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на синюю.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1 мл испытуемого раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 10 мл. 5 мл полученного раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 100 мл.

**Раствор сравнения (b).** 25 мг флуорена *P* растворяют в 96% спирте *P*, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят 96% спиртом *P* до объема 10 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *F*<sub>254</sub> *P*.

**Подвижная фаза:** ацетон *P* — метиленхлорид *P* (50:50, об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 5 мкл каждого раствора.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм до и после обработки парами аммиака.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,01% (100 ppm). 10 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,02% (200 ppm). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,001 % (10 ppm). К 3 г испытуемого образца прибавляют 50 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, нагревают на водяной бане в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат упаривают почти досуха, остаток растворяют в 30 мл *воды Р*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фенолфталеин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *диметилформамида Р*, прибавляют 5 мл *раствора натрия карбоната Р*, 10 мл *раствора натрия гидрокарбоната Р*, 35 мл *воды Р* и 50,0 мл 0,05 М *раствора йода*. Прибавляют 10 мл *метиленхлорида Р*, 20 мл *кислоты серной разведенной Р* и титруют избыток йода 0,1 М *раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора 0,3 мл *раствора крахмала Р*, который прибавляют в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 3,979 мг  $C_{20}H_{14}O_4$ .

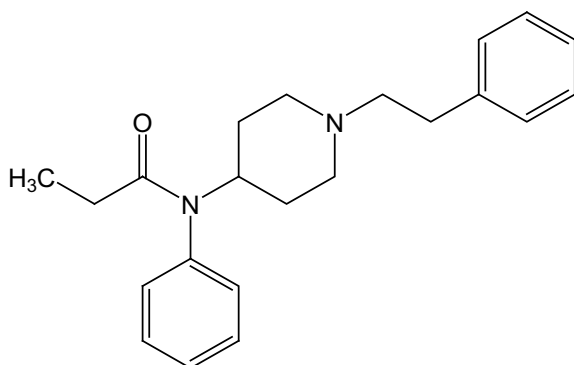
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ФЕНТАНИЛ

*Fentanylum*

**FENTANYL**



$C_{22}H_{28}N_2O$

М.м. 336,5

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фентанил содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % *N*-фенил-*N*-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]пропанамида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и в метаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение: эталонный спектр фентанила по Европейской Фармакопее.*

## ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 10 мг испытуемого образца растворяют в 10,0 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 4 ч, нейтрализуют 10,0 мл *раствора натрия гидроксида разведенного Р* и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток охлаждают, растворяют в *метаноле Р* и фильтруют (получение примеси D *in situ*).

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят *метанолом Р* до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят *метанолом Р* до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,1 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 5 г/л *аммония карбоната Р* в смеси из 10 объемов *тетрагидрофурана Р* и 90 объемов *воды Р*;

– подвижная фаза В: *ацетонитрил Р1*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—15	90 → 40	10 → 60
15—20	40	60

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– уравнивание: *ацетонитрил Р* — не менее 30 мин, затем подвижная фаза начального состава — не менее 5 мин;

– объем вводимой пробы: 10 мкл; вводят *метанол Р* в качестве контрольного опыта.

**Время удерживания:** фентанил — около 10 мин; примесь D — около 12 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

— **разрешение:** не менее 8,0 между пиками фентанила и примеси D; при необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе или временную программу линейного градиента.

**Предельное содержание примесей:**

— **примеси A, B, C, D** (не более 0,25%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

— **сумма примесей** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 50°C.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фентанил в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 50 мл смеси из 1 объема кислоты уксусной безводной *P* и 7 объемов метилэтилкетона *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора нафтолбензеина *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 33,65 мг  $C_{22}H_{28}N_2O$ .

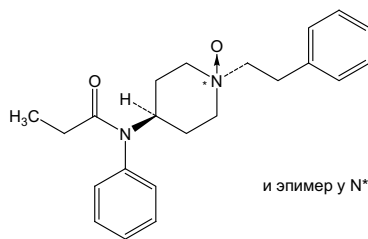
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

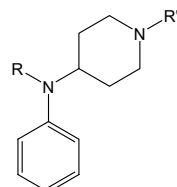
#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** A, B, C, D.

**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): E, F, G.



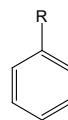
A. *N*-Фенил-*N*-[*цис, транс*-1-оксид-1-(2-фенил-этил)пиперидин-4-ил]пропанами́д.



B.  $R = CO-C_2H_5$ ,  $R' = H$ : *N*-Фенил-*N*-(пиперидин-4-ил)пропанами́д.

C.  $R = CO-CH_3$ ,  $R' = CH_2-CH_2-C_6H_5$ : *N*-Фенил-*N*-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]ацетанами́д.

D.  $R = H$ ,  $R' = CH_2-CH_2-C_6H_5$ : *N*-Фенил-1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-амина́м.



E.  $R = CHO$ : Бензальдегид.

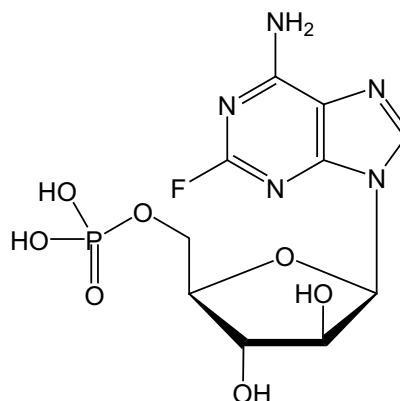
F.  $R = NH_2$ : Анилин (фениламин).

G.  $R = NH-CO-C_2H_5$ : *N*-Фенилпропанами́д.

## ФЛУДАРАБИНА ФОСФАТ

*Fludarabini phosphas*

**FLUDARABINE PHOSPHATE**



$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$

М.м. 365,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Флударабина фосфат содержит не менее 97,0% и не более 102,0% 2-фтор-9-(5-О-фосфон-β-D-арабинофуранозил)-9H-пурин-6-амина в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Малорастворим в воде, легкорастворим в диметилформамиде, очень мало растворим в этаноле.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО флударабина фосфата # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 50 мг испытуемого образца растворяют с помощью ультразвука в 5,0 мл диметилформамида P.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>5</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7): от +10,0 до +14,0 в пересчете на безводное вещество. 0,100 г испытуемого образца растворяют с помощью ультразвука в воде P и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29): определение проводят методом внутренней нормализации. Растворы готовят непосредственно перед использованием.

**Испытуемый раствор.** 20 мг испытуемого образца растворяют с помощью ультразвука в 50 мл воды P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 20 мг ФСО флударабина фосфата растворяют с помощью ультразвука в 50 мл воды P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 20 мг испытуемого образца растворяют с помощью ультразвука в 20 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, нагревают при температуре 80°C в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, перемешивают и доводят водой P до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят водой P до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой P до объема 20,0 мл.

**Контрольный раствор.** 0,02 М раствор кислоты хлористоводородной.

А. Ранозелюирующие примеси.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: метанол P — раствор 1,36 г/л калия дигидрофосфата P (60:940, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длины волн — 260 нм и 292 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл; записывают хроматограммы при 260 нм;

– время хроматографирования: 4,5-кратное время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей, сравнивая хромато-

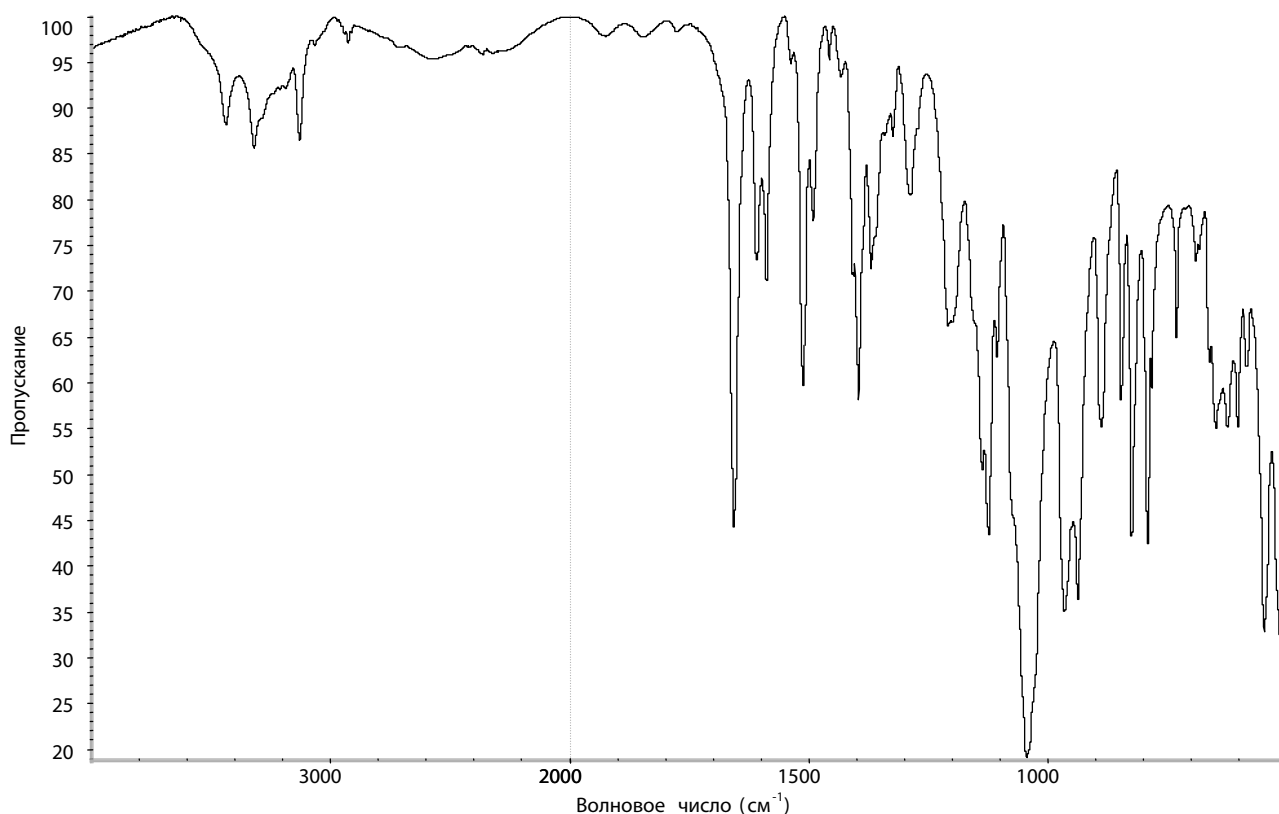


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО флударабина фосфата.

граммы раствора сравнения (а) и испытуемого раствора с хроматограммой, представленной на рисунке 2. Дополнительно записывают хроматограммы испытуемого раствора и раствора сравнения (а) при 292 нм и идентифицируют пики примесей А и В, коэффициент отклика которых намного выше, чем при 260 нм.

**Относительное удерживание** (по отношению к флударабина фосфату; время удерживания — около 9 мин): примесь А — около 0,26; примесь В — около 0,34; примесь С — около 0,42.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b) при 292 нм:

– **разрешение:** не менее 2,0 между пиками примеси А и примеси В.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 4,0; для примеси В — 2,5; для примеси С — 1,9): при 260 нм:

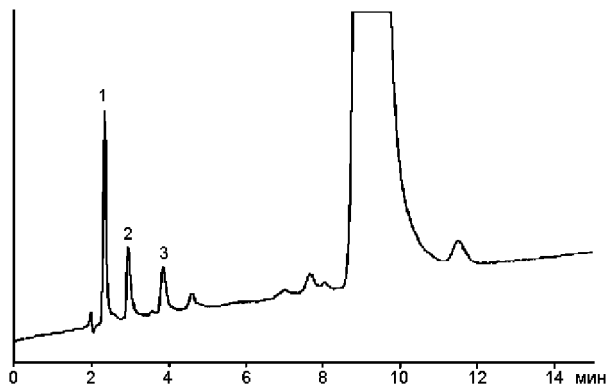
– примесь А: не более 0,8 %;

– примесь В: не более 0,2 %;

– примесь С: не более 0,4 %;

– **любая другая примесь, элюирующаяся перед флударабина фосфатом:** не более 0,1 %.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05 %) и пики, элюирующиеся после пика флударабина фосфата.



1. Примесь А; 2. примесь В; 3. примесь С.

Рисунок 2. Хроматограмма раствора сравнения (а) при 260 нм (см. испытание А).

**В. Поздноэлюирующиеся примеси.**

Условия хроматографирования описаны в испытании А со следующими изменениями:

– **подвижная фаза:** метанол Р — раствор 1,36 г/л калия дигидрофосфата Р (200:800, об/об);

– **спектрофотометрический детектор,** длина волны 260 нм;

– **объем вводимой пробы:** 10 мкл;

– **время хроматографирования:** 8-кратное время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей, сравнивая хроматограммы раствора сравнения (а) и испытуемого раствора с хроматограммой, представленной на рисунке 3.

**Относительное удерживание** (по отношению к флударабина фосфату; время удерживания — около 2,5 мин): примесь D — около 1,5; примесь E — около 1,9; примесь G — около 2,2; примесь H — около 2,4; примесь F — около 2,5.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– **коэффициент разделения пиков:** не менее 2,0 ( $H_p$  — высота пика примеси G относительно базовой линии;  $H_y$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси G и примеси H).

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D — 0,5; для примеси E — 0,6; для примеси F — 1,8):

– примесь D: не более 0,1 %;

– примесь E: не более 0,2 %;

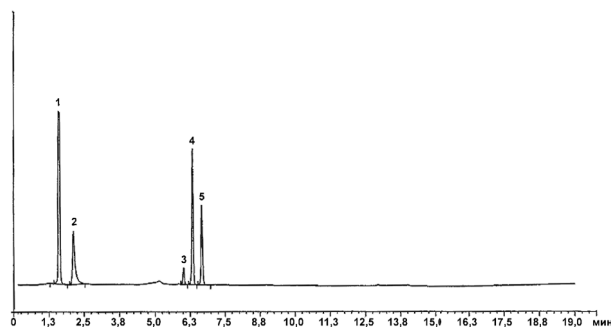
– примесь F: не более 0,2 %;

– **любая другая примесь, элюирующаяся после флударабина фосфата:** не более 0,1 %.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05 %) и пики, элюирующиеся до пика флударабина фосфата.

**Сумма примесей, элюирующихся в испытании А перед флударабина фосфатом, кроме примесей А, В и С, и примесей, элюирующихся в испытании В после флударабина фосфата, кроме примесей D, E и F:** не более 0,5 %.

**Сумма всех примесей, элюирующихся в испытании А перед флударабина фосфатом, и всех примесей, элюирующихся в испытании В после флударабина фосфата:** не более 2,0 %.



1. Примесь D; 2. примесь E; 3. примесь G; 4. примесь H; 5. примесь F.

Рисунок 3. Хроматограмма раствора сравнения (а) при 260 нм (см. испытание В).

**Этанол (2.4.24, система А).** Не более 1,0 %.

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод А).** Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 10 мл воды Р, охлаждают, прибавляют раствор аммиака Р до слабощелочной реакции по лакмусовой бумаге, доводят до pH 3,0—4,0 кислотой уксусной разведенной Р и разводят водой Р до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдержи-



вать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

**Вода** (2.5.12). Не более 3,0 %. К 0,200 г испытуемого образца (размолотого до очень мелкого порошка) прибавляют 15 мл *метанола Р* и перемешивают на магнитной мешалке с в течение 15 с перед титрованием.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Флударабина фосфат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси. Испытание А», со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* 24,0 мг испытуемого образца растворяют с помощью ультразвука в 50 мл *воды Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения.* 24,0 мг *ФСО флударабина фосфата* растворяют с помощью ультразвука в 50 мл *воды Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 260 нм;

– *объем вводимой пробы*: 10 мкл.

Содержание  $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$  рассчитывают с учетом содержания флударабина фосфата в *ФСО флударабина фосфата*.

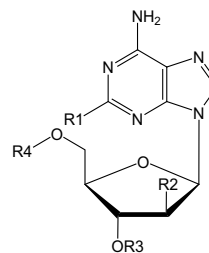
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* А, В, С, D, E, F, G.

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): Н, I, J.



A. R1 = R2 = OH, R3 = H, R4 =  $PO_3H_2$ : 6-Амино-9-(5-О-фосфон-β-D-арабинофуранозил)-9H-пурин-2-ол.

C. R1 = F, R2 = OH, R3 = R4 =  $PO_3H_2$ : 9-(3,5-Ди-О-фосфон-β-D-арабинофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-амин.

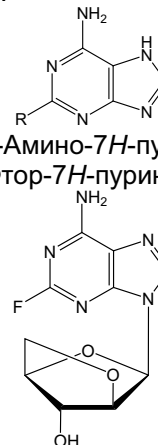
E. R1 = F, R2 = OH, R3 = R4 = H: 9-β-D-Арабинофуранозил-2-фтор-9H-пурин-6-амин.

F. R1 =  $O-C_2H_5$ , R2 = OH, R3 = H, R4 =  $PO_3H_2$ : 2-Этокси-9-(5-О-фосфон-β-D-арабинофуранозил)-9H-пурин-6-амин.

G. R1 = F, R2 = Cl, R3 = H, R4 =  $PO_3H_2$ : 9-(2-Хлор-2-дезоксид-5-О-фосфон-β-D-арабинофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-амин.

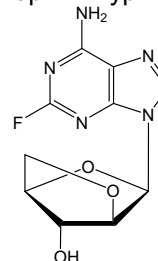
I. R1 =  $NH_2$ , R2 = OH, R3 = H, R4 =  $PO_3H_2$ : 9-(5-О-Фосфон-β-D-арабинофуранозил)-9H-пурин-2,6-диамин.

J. R1 =  $OCH_3$ , R2 = OH, R3 = H, R4 =  $PO_3H_2$ : 2-Метокси-9-(5-О-фосфон-β-D-арабинофуранозил)-9H-пурин-6-амин.



B. R = OH: 6-Амино-7H-пурин-2-ол.

D. R = F: 2-Фтор-7H-пурин-6-амин.

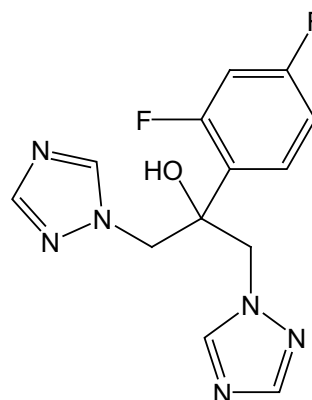


H. 9-(2,5-Ангидро-β-D-арабинофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-амин.

#### ФЛУКОНАЗОЛ

*Fluconazolum*

**FLUCONAZOLE**



$C_{13}H_{12}F_2N_6O$

М.м. 306,3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Флуконазол содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Малорастворим в воде, легкорастворим в метаноле, растворим в ацетоне.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО флуконазола # или спектр, представленный на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО флуконазола растворяют по отдельности в минимальном количестве *метиленхлорида Р*, выпаривают на водяной бане до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе, при необходимости с помощью ультразвука, и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 5,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 5 мг ФСО флуконазола для идентификации пиков (содержит примесь А) растворяют в подвижной фазе, при необходимости с помощью ультразвука, и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 3,0 мг ФСО флуконазола примеси В растворяют в подвижной фазе, при необходимости с помощью ультразвука, и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (d).** 2,0 мг ФСО флуконазола примеси С растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р1* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза: *ацетонитрил Р* — раствор 0,63 г/л *аммония формиата Р* (14:86, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 260 нм;

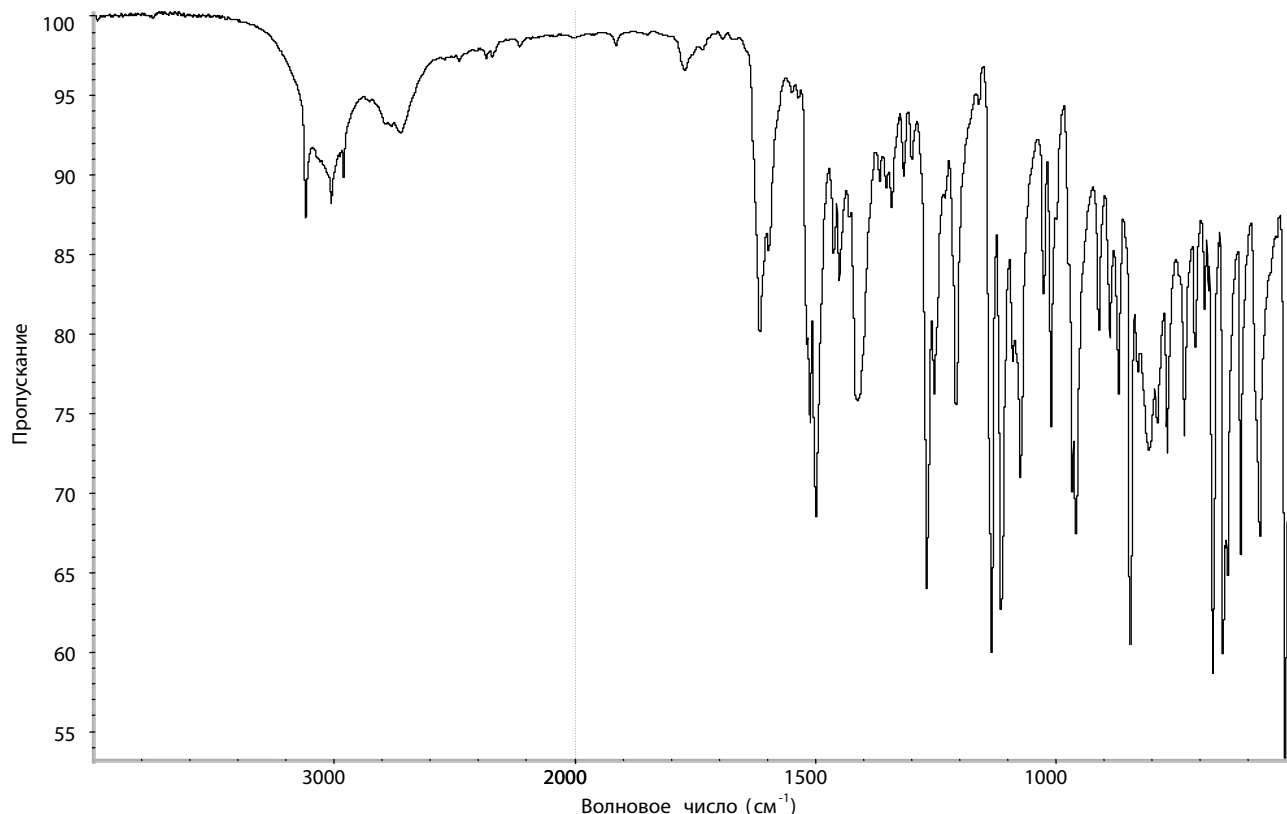


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО флуконазола.

- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 3,5-кратное время удерживания флуконазола.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО флуконазола для идентификации пиков; идентифицируют пик примеси В, используя хроматограмму раствора сравнения (с); идентифицируют пик примеси С, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

**Относительное удерживание** (по отношению к флуконазолу; время удерживания — около 11 мин): примесь В — около 0,4; примесь А — около 0,5; примесь С — около 0,8.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (d):

- разрешение: не менее 3,0 между пиками примеси С и флуконазола.

**Предельное содержание примесей:**

- примесь А (не более 0,4%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- примесь В (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

- примесь С (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В и С, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- сумма примесей (не более 0,6%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод В). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 15 объемов воды Р и 85 объемов метанола Р и доводят до объема 20,0 мл этой же смесью растворителей. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Флуконазол в условиях испытания обладает фунгицидным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 3 проводят из разведения 1:10, на питательную среду № 2 — из разведения 1:100.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,125 г испытуемого образца растворяют в 60 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 15,32 мг  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ .

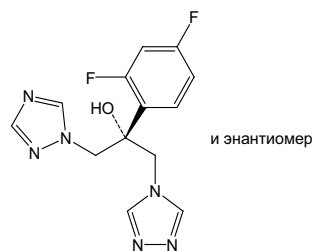
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

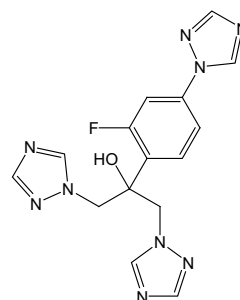
## ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** А, В, С.

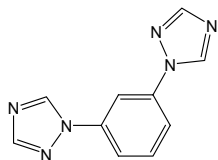
**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): D, E, F, G, H, I.



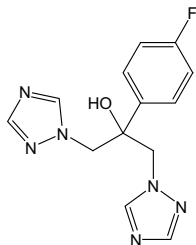
А. (2RS)-2-(2,4-Дифторфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол.



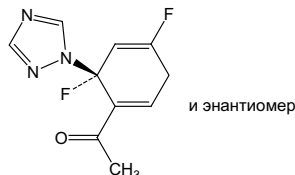
В. 2-[2-Фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол.



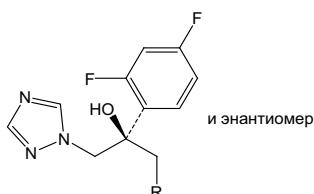
C. 1,1'-(1,3-Фенилен)ди-1H-1,2,4-триазол.



D. 2-(4-Фторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол.

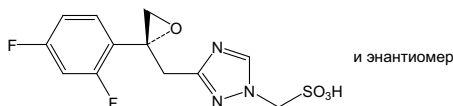


E. 1-[(6RS)-4,6-дифтор-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)циклогекса-1,4-диенил]этанон.

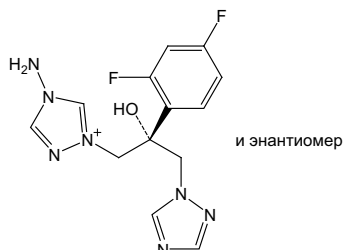


F. R = OH: (2RS)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)пропан-1,2-диол.

H. R = Br: (2RS)-1-Бром-2-(2,4-дифторфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол.



G. [3-[[[(2RS)-2-(2,4-Дифторфенил)оксиран-2-ил]метил]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]метансульфоновая кислота.

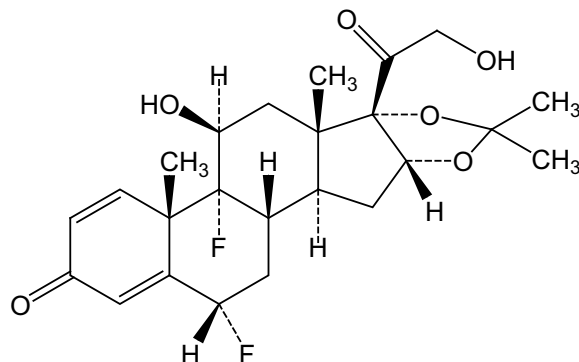


I. 4-Амино-1-[(2RS)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4H-1,2,4-триазолий.

## ФЛУОЦИНОЛОНА АЦЕТОНИД (# СИНАФЛАН)

*Fluocinoloni acetonidum*

**FLUOCINOLONE ACETONIDE**



$C_{24}H_{30}F_2O_6$

М.м. 452,5

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Флуоцинолона ацетонид содержит не менее 97,0% и не более 103,0% 6α,9-дифтор-11β,21-дигидрокси-16α,17-(1-метилэтилидендиокси) прегна-1,4-диен-3,20-диона в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и в этаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО флуоцинолона ацетонида # или спектру, представленному на рисунке 1.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО флуоцинолона ацетонида растворяют по отдельности в минимальном количестве этанола *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

**B.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме раствора сравнения (b) основной пик соответствует по времени удерживания пику ФСО флуоцинолона ацетонида на хроматограмме раствора сравнения (a).

### ИСПЫТАНИЯ

#### Удельное оптическое вращение (2.2.7).

От +100 до +104 в пересчете на сухое вещество. 0,100 г испытуемого образца растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят с защитой от света.

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 2,5 мг ФСО флуоцинолона ацетонида и 2,5 мг триамцинолона ацетонида *P* растворяют в 45 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом *P* до объема 100,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: смешивают 450 мл ацетонитрила *P* с 500 мл воды *P*, выдерживают до установления равновесия, доводят водой *P* до объема 1000,0 мл и перемешивают;

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 238 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 4-кратное время удерживания флуоцинолона ацетонида.

**Времена удерживания:** триамцинолона ацетонид — около 8,5 мин; флуоцинолона ацетонид — около 10 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 3,0 между пиками триамцинолона ацетонида и флуоцинолона ацетонида.

**Предельное содержание примесей:**

- любая примесь: на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1%), и площадь только одного из таких пиков может превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,5%);

- сумма примесей (не более 2,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Флуоцинолона ацетонид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Испытание проводят с защитой от света.**

50,0 мг испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора

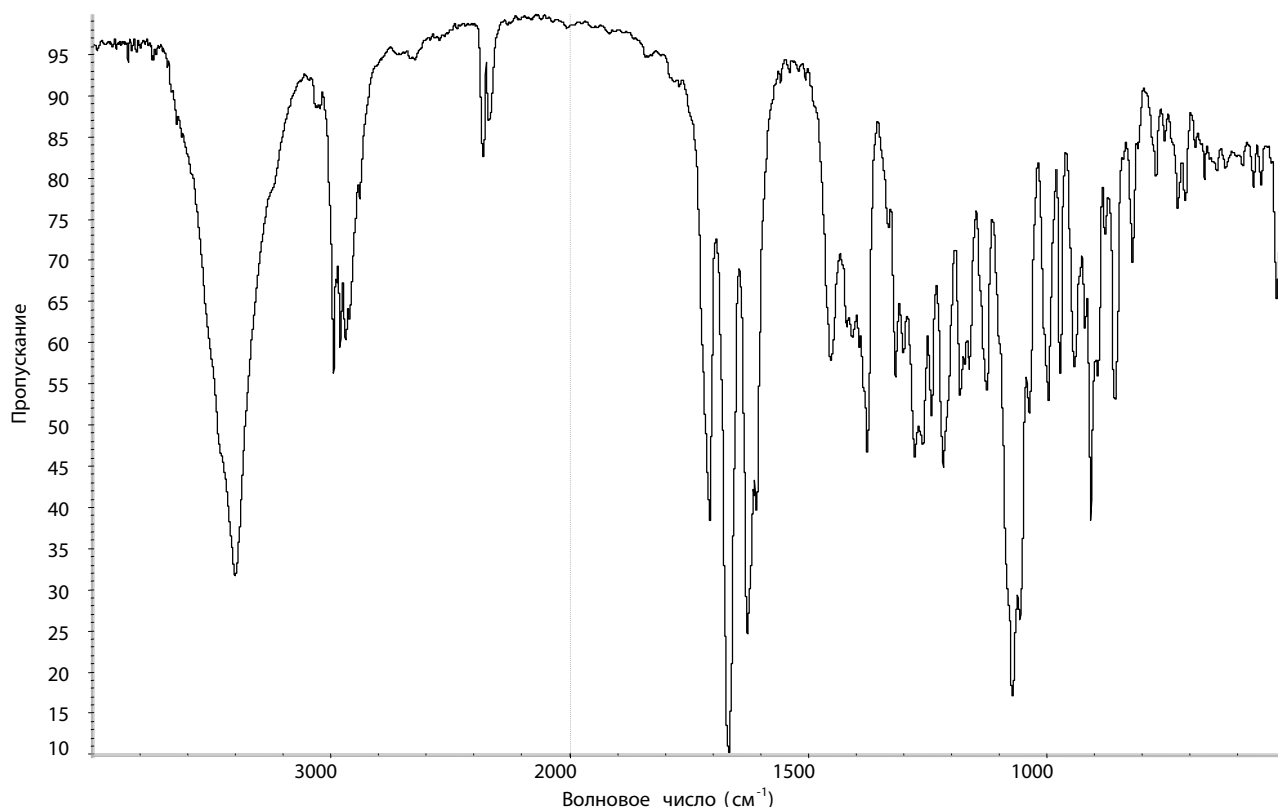


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО флуоцинолона ацетонида в дисках с калия бромидом *P*.

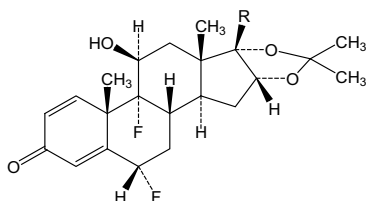
доводят 96 % спиртом *P* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при 238 нм.

Содержание  $C_{24}H_{30}F_2O_6$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 355.

#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

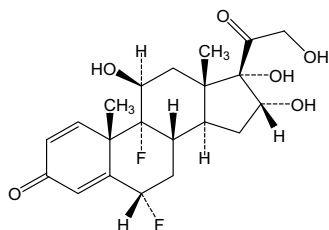
#### ПРИМЕСИ



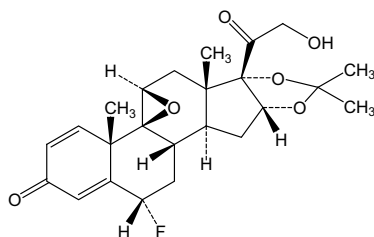
A. R = CO-CO<sub>2</sub>H: 6α,9-Дифтор-11β-гидроксипрегна-1,4-диен-21-овая кислота.

B. R = CO<sub>2</sub>H: 6α,9-Дифтор-11β-гидроксипрегна-1,4-диен-17β-карбоновая кислота.

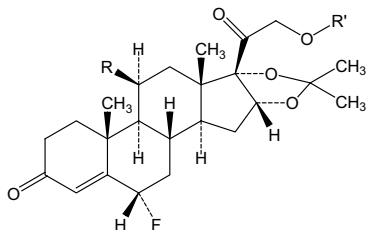
D. R = CO-CH=O: 6α,9-Дифтор-11β-гидроксипрегна-1,4-диен-21-аль.



C. 6α,9-Дифтор-11β,16α,17,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион (флуоцинолон).



E. 9,11β-Эпоксид-6α-фтор-21-гидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.



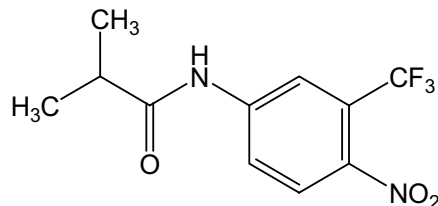
F. R = R' = H: 6α-Фтор-21-гидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

G. R = OH, R' = CO-CH<sub>3</sub>: 6α-Фтор-11β-гидроксипрегна-1,4-диен-21-илацетат.

## ФЛУТАМИД

*Flutamidum*

**FLUTAMIDE**



$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$

М.м. 276,2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Флутамид содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % 2-метил-N-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]пропанамида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Кристаллический порошок бледно-желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и в 96 % спирте.

Температура плавления: около 112°C с разложением.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО флутамида.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 2 мг ФСО флутамида и 2 мг ФСО флутамида примеси С растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь равных объемов ацетонитрила *P* и воды *P*;

– скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 240 нм;

– вводимый объем пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания флутамида.

**Времена удерживания:** примесь С — около 14 мин; флутамид — около 19 мин.

**Относительное удерживание** (по отношению к флутамиду): примесь С — около 0,72.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– **разрешение:** не менее 10,5 между пиками примеси С и флутамида.

**Предельное содержание примесей:**

– **примесь С** (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– **любая другая примесь** (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,2%);

– **сумма примесей** (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл **эталонного раствора свинца** (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Флутамид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

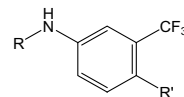
25,0 мг испытуемого образца растворяют в **метаноле Р** и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят **метанолом Р** до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 295 нм.

Содержание  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 295.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

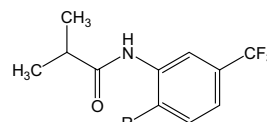


A. R = H, R' = NO<sub>2</sub>: 4-Нитро-3-(трифторметил)анилин.

B. R = CO-CH<sub>3</sub>, R' = NO<sub>2</sub>: N-[4-Нитро-3-(трифторметил)фенил]ацетамид.

C. R = CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R' = NO<sub>2</sub>: N-[4-Нитро-3-(трифторметил)фенил]пропанамида.

D. R = R' = H: 3-(Трифторметил)анилин.



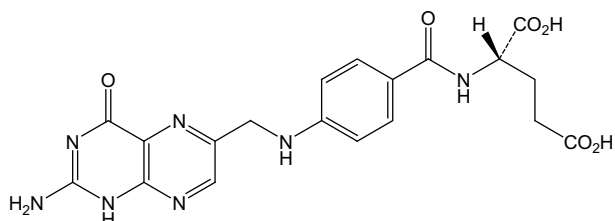
E. R = H: 2-Метил-N-[3-(трифторметил)фенил]пропанамида.

F. R = NO<sub>2</sub>: 2-Метил-N-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]пропанамида.

### ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА (# ВИТАМИН В<sub>9</sub>)

*Acidum folicum*

**FOLIC ACID**



$C_{19}H_{19}N_7O_6$

М.м. 441,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фолиевая кислота содержит не менее 96,0% и не более 102,0% (2S)-2-[[[4-[[[(2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]амино]глутаровой кислоты в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтоватый или оранжевый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде и в большинстве органических растворителей, растворяется в разведенных растворах кислот и гидроксидов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**Первая идентификация:** А, В.

**Вторая идентификация:** А, С.

**А.** Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +18 до +22 в пересчете на безводное вещество. 0,25 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в разделе «Количественное определение». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси из раствора аммиака концентрированного Р и метанола Р (2:9, об/об) и доводят до объема 100 мл этой же смесью растворителей.

**Раствор сравнения.** 50 мг ФСО фолиевой кислоты растворяют в смеси из раствора аммиака концентрированного Р и метанола Р (2:9, об/об) и доводят до объема 100 мл этой же смесью растворителей.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный Р — пропанол Р — 96 % спирт Р (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 2 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 3/4 высоты пластинки.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, флуоресценции и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

## ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 0,100 г испытуемого образца растворяют в 5 мл раствора 28,6 г/л натрия карбоната Р и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 0,100 г ФСО фолиевой кислоты растворяют в 5 мл раствора 28,6 г/л натрия карбоната Р и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** К 20 мг птероевой кислоты Р прибавляют 5 мл раствора 28,6 г/л натрия карбоната Р, доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл и перемешивают до полного растворения. 1,0 мл полученного раствора смешивают с 1,0 мл раствора сравнения (а) и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (д).** 10,0 мг N-(4-аминобензоил)-L-глутаминовой кислоты Р

растворяют в 1 мл раствора 28,6 г/л натрия карбоната Р и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (е).** К 12,0 мг птероевой кислоты Р прибавляют 1 мл раствора 28,6 г/л натрия карбоната Р, доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл и перемешивают до полного растворения. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная сферическим силикагелем октилсилильным для хроматографии Р (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 350 м<sup>2</sup>/г, размером пор 10 нм и содержащим около 12,5 % углерода;

— подвижная фаза: 12 объемов метанола Р смешивают с 88 объемами раствора, содержащего 11,16 г/л калия дигидрофосфата Р и 5,50 г/л дикалия гидрофосфата Р;

— скорость подвижной фазы: 0,6 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

— объем вводимой пробы: по 5 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (б), (с), (д) и (е);

— время хроматографирования: 3-кратное время удерживания фолиевой кислоты.

**Относительное удерживание** (по отношению к фолиевой кислоте; время удерживания — около 8,5 мин): примесь А — около 0,5; примесь В — около 0,6; примесь С — около 0,9; примесь Е — около 1,27; примесь D — около 1,33; примесь F — около 2,2.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

— разрешение: не менее 4,0 между пиками фолиевой кислоты и примеси D.

**Предельное содержание примесей:**

— примесь А (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (д);

— примесь D (не более 0,6%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (е);

— любая другая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

— сумма других примесей (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей А и D, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).



На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05%).

**Вода** (2.5.12). Не менее 5,0% и не более 8,5%. Определение проводят из 0,150 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,2%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фолиевая кислота в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

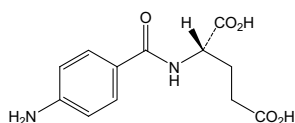
**Объем вводимой пробы:** по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

#### ХРАНЕНИЕ

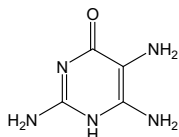
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

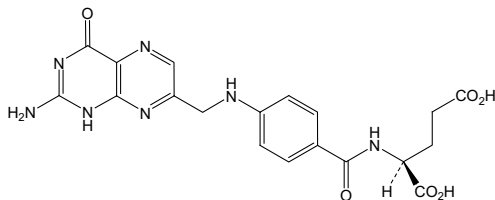
**Специфицированные примеси:** А, В, С, D, E, F.



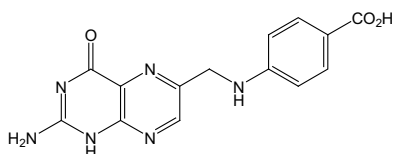
**А.** (2S)-2-[(4-Аминобензоил)амино]пентандионовая кислота (*N*-[(4-аминобензоил)-L-глутаминовая кислота]).



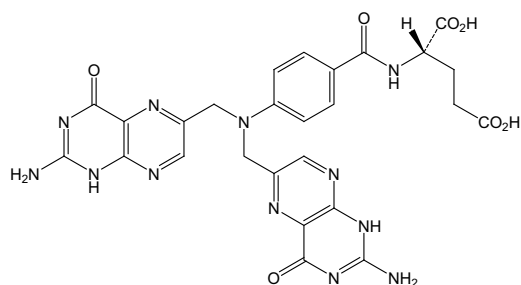
**В.** 2,5,6-Триаминоптеридин-4(1H)-он.



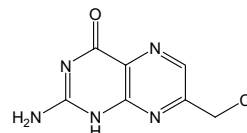
**С.** (2S)-2-[[4-[(2-Амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-7-ил)метил]амино]бензоил]амино]глутаровая кислота (изофолиевая кислота).



**Д.** 4-[[2-Амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино]бензойная кислота (птероевая кислота).



**Е.** (2S)-2-[[4-Бис[(2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]амино]глутаровая кислота.



**Ф.** 2-Амино-7-(хлорометил)птеридин-4(1H)-он.

### ФОРМАЛЬДЕГИДА 35 % РАСТВОР

*Formaldehydi solutio (35 per centum)*

**FORMALDEHYDE SOLUTION (35 PER CENT)**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Формальдегида 35 % раствор содержит не менее 34,5% (м/м) и не более 38,0% (м/м) формальдегида (CH<sub>2</sub>O; М.м. 30,03). Содержит метанол в качестве стабилизатора.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой и с 96% спиртом. При хранении может мутнеть.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят водой P до объема 10 мл. К 0,05 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора 15 г/л хромотроповой кислоты натриевой соли P, 2 мл воды P и 8 мл кислоты серной P. В течение 5 мин появляется фиолетово-синее или фиолетово-красное окрашивание.

**В.** К 0,1 мл раствора S прибавляют 10 мл воды P, 2 мл приготовленного непосредственно перед использованием раствора 10 г/л фенолгидразина гидрохлорида P, 1 мл раствора калия феррицианида P и 5 мл кислоты хлористоводородной P. Появляется интенсивное красное окрашивание.

**С.** 0,5 мл испытуемого образца смешивают в пробирке с 2 мл воды P и 2 мл раствора серебра нитрата P2. К полученному раствору прибавляют раствор аммиака разведенный P2 до слабощелочной реакции и нагревают на водяной бане. Образуется серый осадок или серебряное зеркало.

**Д.** Испытуемый образец выдерживает требования раздела «Количественное определение» по количественному содержанию  $\text{CH}_2\text{O}$ .

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 10 мл испытуемого образца при необходимости фильтруют и доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 50 мл.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность.** К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора фенолфталеина *P*. При прибавлении не более 0,4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание.

**Метанол.** Не менее 9,0 % (об/об) и не более 15,0 % (об/об). Газовая хроматография (2.2.28).

**Раствор внутреннего стандарта.** 10 мл этанола *P1* доводят водой *P* до объема 100 мл.

**Испытуемый раствор.** К 10,0 мл испытуемого образца прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения.** К 1,0 мл метанола *P* прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка стеклянная длиной 1,5–2,0 м и диаметром 2–4 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола *P* (150–180 мкм);

– газ-носитель: азот для хроматографии *P*;

– скорость газа-носителя: 30–40 мл/мин;

– температура: колонка — 120°C, блок ввода проб — 150°C, детектор — 150°C;

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: 1 мкл.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

– разрешение: не менее 2,0 между пиками метанола и этанола.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей.** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Формальдегида 35 % раствор в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 3 проводят из разведения 1:100, на питательную среду № 2 — из разведения 1:50, на питательную среду № 8 — из разведения 1:20.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 2,5 мл воды *P* и 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*, встряхивают и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл по-

лученного раствора прибавляют 30,0 мл 0,05 М раствора йода, перемешивают и прибавляют 10 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*. Выдерживают в течение 15 мин, прибавляют 25 мл кислоты серной разведенной *P*, 2 мл раствора крахмала *P* и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 1,501 мг  $\text{CH}_2\text{O}$ .

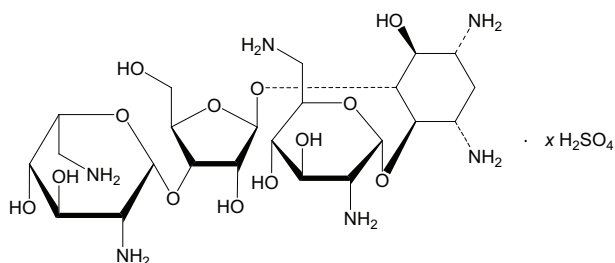
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ФРАМИЦЕТИНА СУЛЬФАТ

*Framycetini sulfas*

### FRAMYCETIN SULPHATE



$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{13} \cdot x\text{H}_2\text{SO}_4$

М.м. 615 (основание)

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фрамицетина сульфат представляет собой 2-дезоксид-4-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-5-О-[3-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-β-L-идопиранозил)-β-D-рибофуранозил]-D-стрептамина сульфат (неомицин В).

Субстанция продуцируется определенными штаммами *Streptomyces fradiae* или *Streptomyces decarisi* или получают другими способами.

**Содержание:** не менее 630 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в ацетоне.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси» или «# Примесь С».

**Результаты:**

– основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а); # на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее основному

му пятну на хроматограмме раствора сравнения (а);

– выдерживает испытание на содержание примеси С.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**рН** (2.3.3). От 6,0 до 7,0. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +52,5 до +55,5 в пересчете на сухое вещество. 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** Содержимое контейнера с **ФСО фрамицетина сульфатом** растворяют в подвижной фазе и доводят этим же растворителем до получения раствора с концентрацией 0,5 мг/мл.

**Раствор сравнения (b).** 3,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** Содержимое контейнера **ФСО неамина** (соответствует 0,5 мг) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (е).** 10 мг **ФСО неомицина сульфата** растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная **силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р** с размером частиц 5 мкм;

– температура: 25°C;

– подвижная фаза: смешивают 20,0 мл кислоты трифторуксусной *Р*, 6,0 мл раствора натрия гидроксида, свободного от карбонатов, *Р* и 500 мл воды *Р*, выдерживают до установления равновесия, доводят водой *Р* до объема 1000 мл и дегазируют;

– скорость подвижной фазы: 0,7 мл/мин;

– постколоночный раствор: раствор натрия гидроксида, свободного от карбонатов *Р*, предварительно дегазированный и разведенный в 25 раз, который подают безымпulsным потоком в колоночный элюент с использованием полимерного смешивающего змеевика объемом 375 мкл;

– скорость постколоночного раствора: 0,5 мл/мин;

– амперометрический детектор, работающий в импульсном режиме, с золотым рабочим электродом, хлорсеребряным электродом сравнения и вспомогательным электродом из нержавеющей стали, с потенциалами детектирования 0,00 В, окисления +0,80 В и восстановления -0,60 В соответственно, с импульсной продолжительностью в соответствии с используемым оборудованием;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания неомицина В.

**Относительное удерживание** (по отношению к неомицину В; время удерживания — около 10 мин): примесь А — около 0,65; примесь С — около 0,9; примесь G — около 1,1.

**Пригодность хроматографической системы:**

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси С и неомицина В на хроматограмме раствора сравнения (е); при необходимости изменяют содержание раствора натрия гидроксида, свободного от карбонатов, в подвижной фазе;

– отношение сигнал/шум: не менее 10 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

**Предельное содержание примесей:**

– примесь А (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (при расчете учитывают содержание неамина в **ФСО неамина**);

– примесь С (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма других примесей (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примеси А и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1,0%).

**# Испытания «Примесь А» и «Примесь С»** используются в качестве альтернативных испытанию «Сопутствующие примеси».

**# Примесь А.** Не более 1 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,250 г испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 0,5 мг ФСО неамина растворяют в 2,0 мл воды Р.

*Раствор сравнения (b).* 0,5 мл испытуемого раствора смешивают с 0,5 мл раствора сравнения (а).

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля Н Р.

*Подвижная фаза:* метилхлорид Р — раствор аммиака концентрированный Р — метанол Р (10:20:30, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 8 см от линии старта.

*Высушивание:* при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

*Проявление:* пластинку опрыскивают реактивом нингидрина и олова (II) хлорида Р и нагревают при температуре 110°C в течение 15 мин. Пластинку снова опрыскивают реактивом нингидрина и олова (II) хлорида Р и нагревают при температуре 110°C в течение 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, соответствующее неамину, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а).

**# Примесь С.** Не более 3%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 40 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 40 мг ФСО фрамицетина сульфата растворяют в воде Р и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 30 мг ФСО фрамицетина сульфата растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 25,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 40 мг ФСО неомицина сульфата растворяют в воде Р и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля.

*Подвижная фаза:* метанол Р — раствор 200 г/л натрия хлорида Р (20:80, об/об).

*Наносимый объем пробы:* по 5 мкл в виде полос.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 12 см от линии старта.

*Высушивание:* при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р1 и сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживается пятно со значением  $R_f$ , меньшим чем значение  $R_f$  основного пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее неомицину С (значение  $R_f$  меньше, чем значение  $R_f$  основного пятна), должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (3%).

**Сульфаты.** Не менее 27,0% и не более 31,0% в пересчете на сухое вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды Р и доводят до pH 11 раствором аммиака концентрированным Р. Прибавляют 10,0 мл 0,1 М раствора бария хлорида, около 0,5 мг фталеинового пурпурного Р и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата; в момент изменения окраски раствора прибавляют 50 мл 96% спирта Р и продолжают титрование до исчезновения фиолетово-синего окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора бария хлорида соответствует 9,606 мг  $SO_4$ .

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 8,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат над фосфора (V) оксидом Р при температуре 60°C и давлении, не превышающем 0,7 кПа, в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 1,0%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Стерильность** (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для внутривенного введения без дополнительной процедуры стерилизации, то она должна выдерживать испытание на стерильность.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14, метод D). Менее 1,3 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для внутривенного введения без дополнительной процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фрамицетина сульфат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 2 проводят из разведения 1:10. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к фрамицетина сульфату штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Микробиологический метод (2.7.2). В качестве стандартного образца используют ФСО фрамицетина сульфата.

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

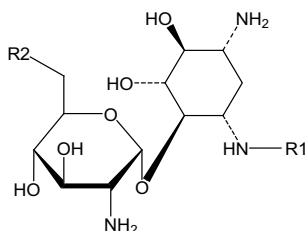
Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для внутривенного введения — в стерильном контейнере с контролем первого вскрытия.

## МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция стерильна;
- субстанция не содержит бактериальных эндотоксинов.

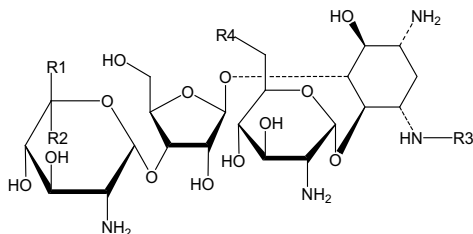
## ПРИМЕСИ



A. R1 = H, R2 = NH<sub>2</sub>: 2-Дезокси-4-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-D-стрептамин (неамин или неомицин A-LP).

B. R1 = CO-CH<sub>3</sub>, R2 = NH<sub>2</sub>: 3-N-Ацетил-2-дезокси-4-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-D-стрептамин (3-ацетилнеамин).

D. R1 = H, R2 = OH: 4-О-(2-Амино-2-дезокси-α-D-глюкопиранозил)-2-дезокси-D-стрептамин (паромамин или неомицин D).



C. R1 = CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R2 = R3 = H, R4 = NH<sub>2</sub>: 2-Дезокси-4-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-5-О-[3-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-β-D-рибофуранозил]-D-стрептамин (неомицин C).

E. R1 = R3 = H, R2 = CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R4 = OH: 4-О-(2-Амино-2-дезокси-α-D-глюкопиранозил)-2-дезокси-5-О-[3-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-β-L-идопиранозил)-β-D-рибофуранозил]-D-стрептамин (паромомицин I или неомицин E).

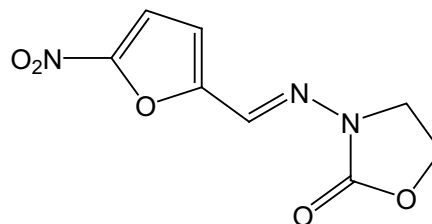
F. R1 = CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R2 = R3 = H, R4 = OH: 4-О-(2-Амино-2-дезокси-α-D-глюкопиранозил)-2-дезокси-5-О-[3-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-β-D-рибофуранозил]-D-стрептамин (паромомицин II или неомицин F).

G. R1 = H, R2 = CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R3 = CO-CH<sub>3</sub>, R4 = NH<sub>2</sub>: 3-N-Ацетил-2-дезокси-4-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-5-О-[3-О-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-β-L-идопиранозил)-β-D-рибофуранозил]-D-стрептамин (неомицин B-LP).

## # ФУРАЗОЛИДОН

*Furazolidonum*

## FURAZOLIDONE



C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

М.м. 225,2

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фуразолидон содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % 3-(5-нитрофуруридиленамино)оксазолидин-2-она в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде и в 96 % спирте, малорастворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО фуразолидона или спектр, представленный на рисунке 1.

B. 1 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл диметилформамида P и прибавляют 0,05 мл 1 M раствора калия гидроксида спиртового раствора. Появляется темно-голубое окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления** (2.2.14). От 257°C до 259°C.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 7,0. 1 г испытуемого образца встряхивают с 100 мл воды, свободной от углерода диоксида P, в течение 15 мин и фильтруют.

**Нитрофуфурала диацетат.** Не более 1,0 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытание проводят с защитой от яркого света.*

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл диметилформамида P при нагревании на водяной бане в течение нескольких минут, охлаждают и доводят ацетоном P до объема 10 мл.

*Раствор сравнения.* 5,0 мг ФСО нитрофуфурала диацетата растворяют в смеси из равных объемов диметилформамида P и ацетона P и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G P.

*Подвижная фаза:* толуол *P* — диоксан *P* (95:5, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 20 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 3/4 высоты пластинки.

*Высушивание:* при температуре 105°C в течение 5 мин.

*Проявление:* горячую пластинку опрыскивают раствором фенилгидразина гидрохлорида *P*.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее нитрофураля диацетату, должно быть не интенсивнее соответствующего пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фуразолидон в условиях испытаний обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*Испытание проводят с защитой от света.*

К 80 мг испытуемого образца прибавляют 150 мл диметилформамида *P*, перемешивают до полного растворения и доводят водой *P* до объема 500,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при 367 нм.

Содержание  $C_8H_7N_3O_5$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 750.

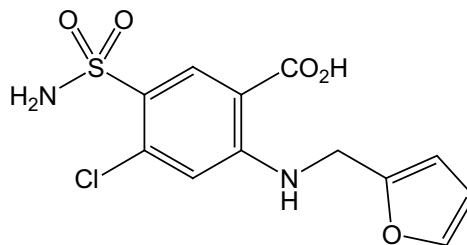
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

### ФУРОСЕМИД

*Furosemidum*

**FUROSEMIDE**



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

М.м. 330,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фуросемид содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 4-хлор-2-[(фуран-2-илметил)-

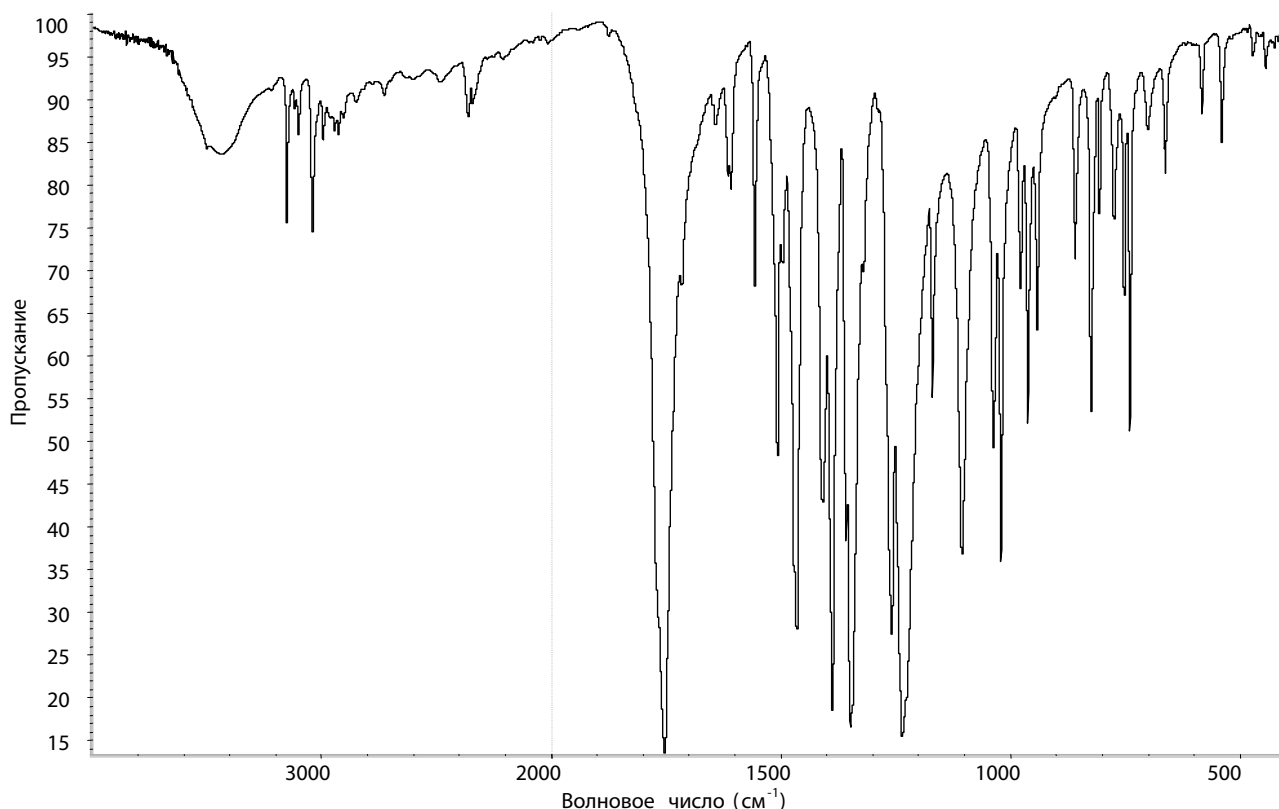


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО фуразолидона в дисках с калия бромидом *P*.

амино]-5-сульфамоилбензойной кислоты в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96% спирте, практически нерастворим в метилхлориде. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 210°C с разложением.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в растворе 4 г/л натрия гидроксида Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят раствором 4 г/л натрия гидроксида Р до объема 100 мл.

*Диапазон длин волн:* от 220 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 228 нм, при 270 нм и при 333 нм.

*Отношение оптических плотностей:*  $A_{270}/A_{228}$  — от 0,52 до 0,57.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО фуросемида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 96% спирта Р. К 5 мл полученного раствора прибавляют 10 мл воды Р. К 0,2 мл полученного раствора прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и нагревают с обратным холодильником в течение 15 мин. Охлаждают, прибавляют 18 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1 мл раствора 5 г/л натрия нитрита Р. Выдерживают в течение 3 мин, прибавляют 2 мл раствора 25 г/л кислоты сульфаминовой Р, перемешивают и прибавляют 1 мл раствора 5 г/л нафтилэтиллендиамина дигидрохлорида Р. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием, испытание проводят с защитой от света.

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 2,0 мг ФСО фуросемида примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 2,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора и 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем

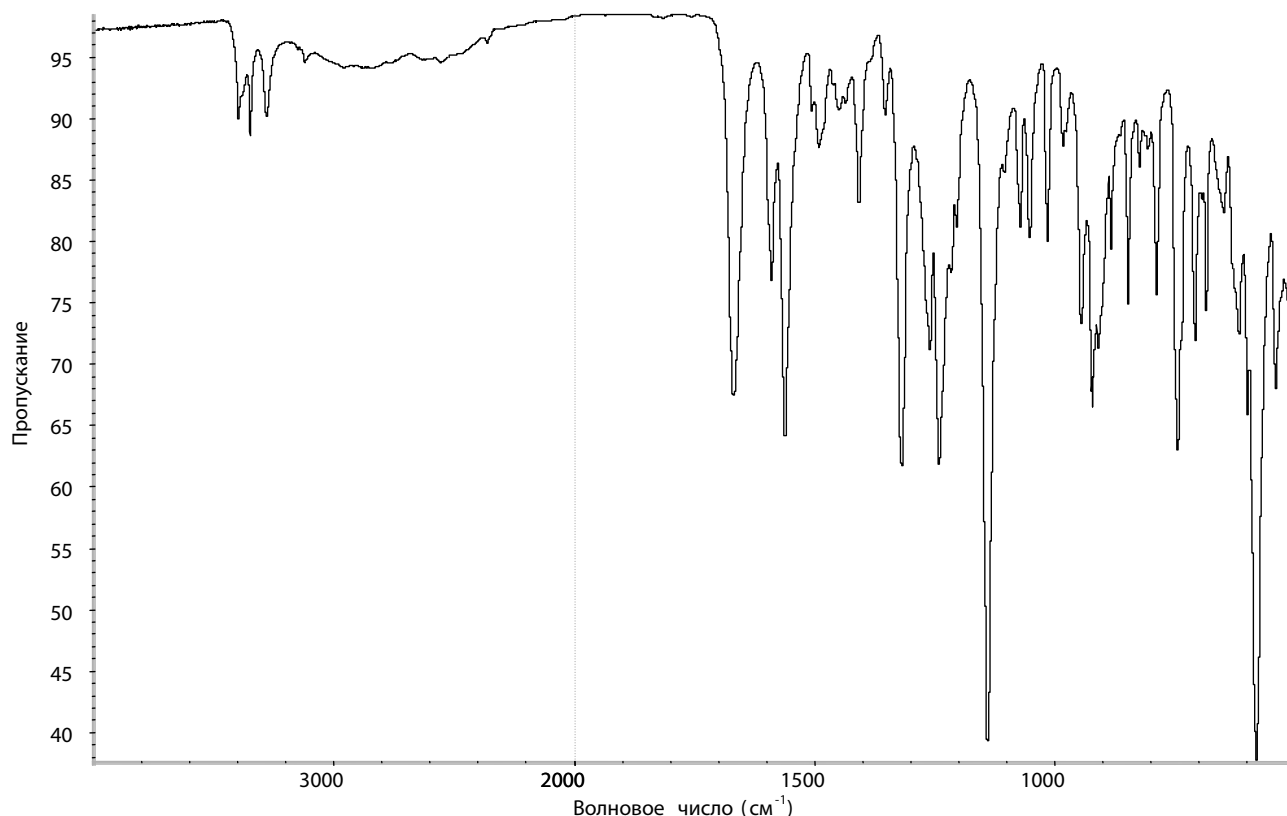


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО фуросемида.

октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 0,2 г калия дигидрофосфата Р и 0,25 г цетримида Р растворяют в 70 мл воды Р, доводят до pH 7,0 раствором аммиака Р и прибавляют 30 мл пропанола Р;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 238 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (b);

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания фуросемида.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (a);

– разрешение: не менее 4 между пиками примеси А (первый пик) и фуросемида (второй пик).

Предельное содержание примесей:

– примеси А, В, С, D, Е (не более 0,25%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,025%).

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,02% (200 ppm). К 0,5 г испытуемого образца прибавляют смесь из 0,2 мл кислоты азотной Р и 30 мл воды дистиллированной Р и встряхивают в течение 5 мин. Выдерживают в течение 15 мин и фильтруют.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03% (300 ppm). К 1,0 г испытуемого образца прибавляют смесь из 0,2 мл кислоты уксусной Р и 30 мл воды дистиллированной Р и встряхивают в течение 5 мин. Выдерживают в течение 15 мин и фильтруют.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Фуросемид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 20 мл диметилформамида Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора бромтимолового синего Р2.

Параллельно проводят контрольный опыт.

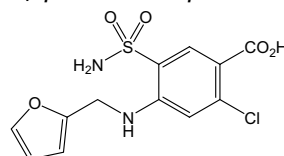
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33,07 мг  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ .

## ХРАНИЕНИЕ

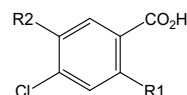
В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е.



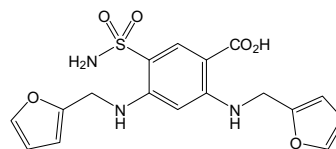
А. 2-Хлор-4-[(фуран-2-илметил)амино]-5-сульфамоилбензойная кислота.



В. R1 = Cl, R2 =  $SO_2-NH_2$ : 2,4-Дихлор-5-сульфамоилбензойная кислота.

С. R1 =  $NH_2$ , R2 =  $SO_2-NH_2$ : 2-Амино-4-хлор-5-сульфамоилбензойная кислота.

Е. R1 = Cl, R2 = H: 2,4-Дихлорбензойная кислота.



Д. 2,4-Бис[(фуран-2-илметил)амино]-5-сульфамоилбензойная кислота.

## ХИМОТРИПСИН

*Chymotrypsinum*

**CHYMOTRYPSIN**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Химотрипсин представляет собой протеолитический фермент, получаемый активацией химотрипсиногена, экстрагируемого из поджелудочной железы крупного рогатого скота (*Bos taurus* L.). Активность: не менее 5,0 микрокатал/мг. В растворе при pH около 8 обладает максимальной ферментативной активностью; активность обратимо ингибируется при pH 3; при значении pH 3 химотрипсин является наиболее стабильным.

## ПРОИЗВОДСТВО

Животные, используемые для получения химотрипсина, должны выдерживать требования, предъявляемые к здоровью животных, используемых человеком в пищу. Кроме того, используемые ткани не должны содержать опасные веще-



ства в соответствии с международным или национальным законодательством.

Метод производства должен быть валидирован, чтобы при испытании субстанция отвечала следующему требованию.

**Гистамин** (2.6.10). Не более 1 мкг (в пересчете на основание гистамина) на 5 микрокатал химотрипсиновой активности. Перед проведением испытания раствор испытуемого образца нагревают на водяной бане в течение 30 мин.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический или аморфный порошок. Аморфная форма является гигроскопичной.

Умеренно растворим в воде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят *водой Р* до объема 10 мл. В лунке белой пластинки для капельных реакций смешивают 0,05 мл полученного раствора и 0,2 мл раствора субстрата. Появляется красновато-фиолетовое окрашивание.

**Раствор субстрата.** К 24,0 мг *ацетилтирозина этилового эфира Р* прибавляют 0,2 мл 96% *спирта Р* и перемешивают до растворения. Прибавляют 2,0 мл 0,067 М раствора *фосфатного буфера рН 7,0* и 1 мл *смешанного раствора метилового красного Р* и доводят *водой Р* до объема 10,0 мл.

**В.** 0,5 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 5 мл и прибавляют 0,10 мл раствора 20 г/л *тозилфенилананилхлорметана Р* в 96% *спирте Р*. Доводят до рН 7,0 и встряхивают в течение 2 ч. В лунке белой пластинки для капельных реакций смешивают 0,05 мл полученного раствора и 0,2 мл раствора субстрата, приготовленного как указано в идентификации А. В течение 3 мин после смешивания не появляется окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в *воде*, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

**рН** (2.2.3). От 3,0 до 5,0. Измеряют рН раствора S.

**Оптическая плотность** (2.2.25). 30,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,001 М *растворе кислоты хлористоводородной* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. Спектр поглощения испытуемого раствора должен иметь максимум при 281 нм и минимум при 250 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме — от 18,5 до 22,5; в минимуме — не более 8.

#### Трипсин.

**Раствор субстрата.** К 98,5 мг *тозиларгина метилового эфира гидрохлорида Р* прибав-

ляют 5 мл *трис(гидроксиметил)аминометан-буферного раствора рН 8,1* и перемешивают до растворения. К полученному раствору прибавляют 2,5 мл *смешанного раствора метилового красного Р* и доводят *водой Р* до объема 25,0 мл.

**Испытуемый раствор.** В лунке белой пластинки для капельных реакций смешивают 0,05 мл *трис(гидроксиметил)аминометан-буферного раствора рН 8,1 Р* и 0,1 мл раствора S и прибавляют 0,2 мл раствора субстрата.

**Раствор сравнения.** Готовят аналогично испытуемому раствору и в то же самое время, используя испытуемый образец, к которому прибавляют не более 1% (м/м) БСП трипсина.

В испытуемом растворе в течение 3—5 мин после смешивания не должно появляться окрашивание. В растворе сравнения появляется красновато-фиолетовое окрашивание.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 5,0%. 0,100 г испытуемого образца сушат при температуре 60°C и давлении, не превышающем 0,7 кПа, в течение 2 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Химотрипсин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Активность испытуемого образца определяют, сравнивая скорость, с которой он гидролизует *ацетилтирозина этиловый эфир Р*, со скоростью, с которой БСП химотрипсина гидролизует этот же субстрат в этих же условиях.

**Прибор.** Используют реакционный сосуд вместимостью около 30 мл, снабженный:

- устройством, поддерживающим температуру  $(25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ ;
- устройством для перемешивания (например, магнитной мешалкой);
- крышкой с отверстиями для электродов, наконечника бюретки, трубки для подвода азота и прибавления реактивов.

Может быть использована автоматическая или ручная установка для титрования. В последнем случае бюретку градуируют делениями по 0,005 мл; используют рН-метр с широким диапазоном, снабженный стеклянным ионселективным электродом и каломельным или хлорсеребряным электродами сравнения.

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,001 М *растворе кислоты хлористоводородной* и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** Растворяют 25,0 мг БСП химотрипсина в 0,001 М *растворе кислоты хлористоводородной* и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем.

Растворы хранят при температуре от 0°C до 5°C. 1 мл каждого раствора нагревают до температуры около 25°C в течение 15 мин и исполь-

зуют 50 мкл каждого раствора (соответствует около 25 нанокатал) для каждого титрования. Титрование проводят в атмосфере азота.

10,0 мл 0,01 М раствора кальция хлорида *P* помещают в реакционный сосуд и при перемешивании прибавляют 0,35 мл 0,2 М раствора ацетилтирозина этилового эфира *P*. Когда температура установится в пределах  $(25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$  (приблизительно через 5 мин), доводят до pH 8,0 0,02 М раствором натрия гидроксида. Прибавляют 50 мкл испытуемого раствора (соответствует около 5 мкг испытуемого образца) и начинают отсчет времени. Поддерживают pH 8,0, прибавляя 0,02 М раствор натрия гидроксида, отмечая прибавленный объем каждые 30 с. Рассчитывают использованный объем 0,02 М раствора натрия гидроксида в секунду между 30 и 210 секундой титрования. Аналогично проводят титрование с использованием раствора сравнения и рассчитывают использованный объем 0,02 М раствора натрия гидроксида в секунду.

Активность в микрокатал на миллиграмм рассчитывают по формуле:

$$\frac{m' \cdot V}{m \cdot V'} \cdot A,$$

где:

$m$  — масса навески испытуемого образца, мг;

$m'$  — масса навески БСП химотрипсина, мг;

$V$  — объем 0,02 М раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование испытуемого раствора в секунду;

$V'$  — объем 0,02 М раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование раствора сравнения в секунду;

$A$  — активность БСП химотрипсина, в микрокатал на миллиграмм.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$ .

#### МАРКИРОВКА

Указывают:

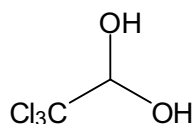
— количество химотрипсина и общую активность в микрокатал на контейнер;

— для аморфного химотрипсина — «гигроскопичен».

### ХЛОРАЛГИДРАТ

*Chlorali hydras*

**CHLORAL HYDRATE**



$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}_2$

М.м. 165,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хлоралгидрат содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % 2,2,2-трихлорэтан-1,1-диола.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветные прозрачные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** К 10 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*. Раствор мутнеет, при нагревании появляется запах хлороформа.

**В.** К 1 мл раствора *S* прибавляют 2 мл раствора натрия сульфида *P*. Появляется желтое окрашивание, быстро переходящее в красновато-коричневое. При выдерживании в течение небольшого промежутка времени может образоваться красный осадок.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 3,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 30 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 3,5 до 5,0. Измеряют pH раствора *S*.

**Хлоралалкоголят.** К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 10 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P* и нагревают. Надосадочный слой фильтруют, к фильтрату прибавляют по каплям 0,05 М раствор йода до появления желтого окрашивания. Выдерживают в течение 1 ч. Не должно образовываться осадка.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,01 % (100 ppm). 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод A). Не более 0,002 % (20 ppm). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 20 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

**Нелетучий остаток.** Не более 0,1 %. 2,000 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха. Масса полученного остатка не должна превышать 2 мг.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Хлоралгидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 3 и № 8 проводят из разведения 1:20, на питательную среду № 2 — из разведения 1:50, на питательную среду № 1 — из разведения 1:100.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4,000 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P* и прибавляют 40,0 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида. Выдерживают в течение точно 2 мин и титруют 0,5 *M* раствором кислоты серной, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Нейтрализованный раствор титруют 0,1 *M* раствором серебра нитрата, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора калия хромата *P*. Объем 1 *M* раствора натрия гидроксида, использованного на титрование, рассчитывают путем вычитания объема 0,5 *M* раствора кислоты серной и 2/15 объема 0,1 *M* раствора серебра нитрата из объема 1 *M* раствора натрия гидроксида, прибавленного до титрования.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 0,1654 г  $C_2H_3Cl_3O_2$ .

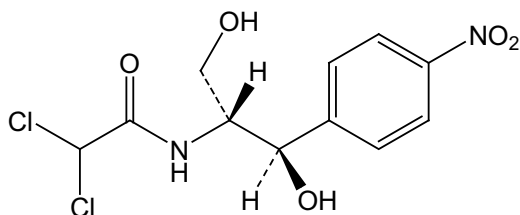
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере # в защищенном от света месте.

## ХЛОРАМФЕНИКОЛ (# ЛЕВОМИЦЕТИН)

*Chloramphenicolum*

## CHLORAMPHENICOL



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

М.м. 323,1

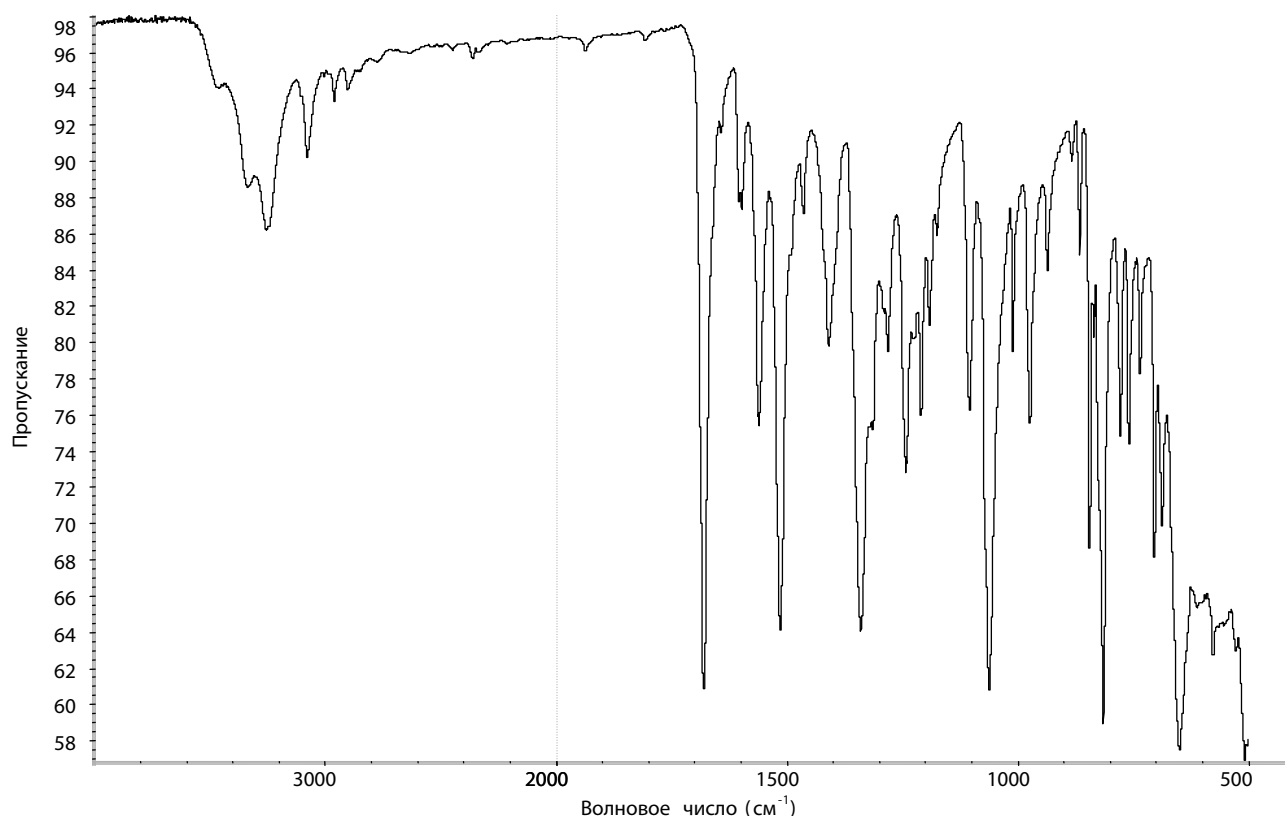


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО хлорамфеникола.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хлорамфеникол содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % 2,2-дихлор-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]ацетамида в пересчете на сухое вещество.

Субстанция продуцируется некоторыми штаммами *Streptomyces venezuelae* в подходящей среде. Обычно получают синтетическим путем.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый, серовато-белый или желтовато-белый мелкий кристаллический порошок либо мелкие кристаллы, игольчатые или вытянутые пластинки.

Малорастворим в воде, легкорастворим в 96 % спирте и в пропиленгликоле.

Раствор в этаноле является правовращающим, а раствор в этилацетате — левовращающим.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: *A*, *B*.

Вторая идентификация: *A*, *C*, *D*, *E*.

**A.** Температура плавления (2.2.14): от 149°C до 153°C.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО хлорамфеникола # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме с 1 мкл испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Д.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл спирта (50%, об/об) *P*, прибавляют 3 мл раствора 10 г/л кальция хлорида *P*, 50 мг порошка цинка *P* и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Горячий раствор фильтруют и охлаждают. Прибавляют 0,1 мл бензоилхлорида *P* и встряхивают в течение 1 мин. Прибавляют 0,5 мл раствора железа (III) хлорида *P1* и 2 мл хлороформа *P* и встряхивают. В водном слое появляется окраска от светло-фиолетово-красной до красно-фиолетовой.

**Е.** 50 мг испытуемого образца помещают в фарфоровый тигель, прибавляют 0,5 г натрия карбоната безводного *P*, нагревают на открытом огне в течение 10 мин и охлаждают. Осадок смывают 5 мл кислоты азотной разведенной *P* и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды *P*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность или щелочность.** К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, встряхивают и прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего *P1*. При прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора кислоты хлористоводородной или 0,02 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +18,5 до +20,5. 1,50 г испытуемого образца растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,10 г испытуемого образца растворяют в ацетоне *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 0,10 г ФСО хлорамфеникола растворяют в ацетоне *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 0,5 мл раствора сравнения (а) доводят ацетоном *P* до объема 100 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> *P*.

**Подвижная фаза:** вода *P* — метанол *P* — хлороформ *P* (1:10:90, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а) и по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (б).

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме с 20 мкл испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца.

**Пирогенность** (2.6.8). Субстанция должна выдерживать испытание на пирогены, если предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов. Готовят раствор 2 мг/мл испытуемого образца. Тест-доза — 2,5 мл полученного раствора на 1 кг массы тела кролика.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Хлорамфеникол в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия при посеве на питательные среды используют метод мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 500,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 278 нм.

Содержание C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 297.

#### ХРАНЕНИЕ

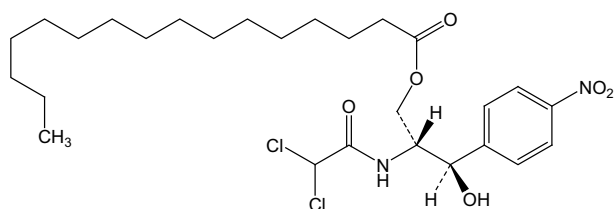
В защищенном от света месте.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

### ХЛОРАМФЕНИКОЛА ПАЛЬМИТАТ

*Chloramphenicoli palmitas*

**CHLORAMPHENICOL PALMITATE**



C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

М.м. 561,6

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хлорамфеникола пальмитат содержит не менее 98,0% и не более 102,0% (2*R*,3*R*)-2-[(дихлор-ацетил)амино-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропил-гексадеcanoата в пересчете на сухое вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Мелкий маслянистый порошок белого или почти белого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96% спирте, очень мало растворим в гексане.

Температура плавления: от 87°C до 95°C.

Обладает полиморфизмом (5.9). Термодинамически устойчивая форма обладает низкой биодоступностью при пероральном приеме.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

##### А. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 5 мл ацетона Р и выдерживают в течение 30 мин. Прибавляют 1,1 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной и 3 мл ацетона Р.

**Раствор сравнения (а).** 10 мг ФСО хлорамфеникола растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 10 мг кислоты пальмитиновой Р растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 10 мг испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного Р.

**Подвижная фаза:** раствор 100 г/л аммония ацетата Р — 96% спирт Р (30:70, об/об).

**Наносимый объем пробы:** 4 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором, содержащем 0,2 г/л дихлорфлуоресцина Р и 0,1 г/л родамина В Р в 96% спирте Р, сушат на воздухе и рассматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются три пятна, соответствующие по расположению основным пятнам на хроматограммах растворов сравнения (а), (b) и (с).

**В.** 0,2 г испытуемого образца растворяют в 2 мл пиридина Р, прибавляют 2 мл раствора 100 г/л калия гидроксида Р и нагревают на водяной бане. Появляется красное окрашивание.

**С.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл 96% спирта Р, прибавляют 4,5 мл кислоты серной разведенной Р и 50 мг цинка порошка Р, выдерживают в течение 10 мин и при необходимости сливают надосадочную жидкость или фильтруют. Охлаждают в ледяной воде, прибавляют 0,5 мл раствора натрия нитрита Р. Выдерживают в течение 2 мин и прибавляют 1 г мочевины Р, 2 мл раствора натрия ги-

дроксида концентрированного Р, 1 мл раствора β-нафтола Р. Появляется красное окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 5 мл смеси из равных объемов 96% спирта Р и эфира Р, нагревают до температуры 35°C и прибавляют 0,2 мл раствора фенолфталеина Р. При прибавлении не более 0,4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую и сохраняться в течение 30 с.

**Удельное оптическое вращение (2.2.7).** От +22,5 до +25,5. 1,25 г испытуемого образца растворяют в этаноле Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Свободный хлорамфеникол.** Не более 450 ppm. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 80 мл ксилола Р при слабом нагревании, охлаждают и трижды встряхивают с порциями воды Р, каждая по 15 мл. Объединенные водные экстракты доводят водой Р до объема 50 мл и встряхивают с 10 мл толуола Р. Отделяют и отбрасывают слой с толуолом. Часть водного слоя центрифугируют и измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 278 нм, используя в качестве компенсационного раствора контрольный раствор с оптической плотностью не более 0,05.

Содержание свободного хлорамфеникола в одной части на миллион частей (ppm) рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 10^4}{5,96}$$

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 20 мг ФСО хлорамфеникола пальмитата изомера растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (b).** 20 мг ФСО хлорамфеникола дипальмитата растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (с).** 5 мг ФСО хлорамфеникола растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> Р.

**Подвижная фаза:** метанол Р — хлороформ Р — циклогексан Р (15:40:50, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Предельное содержание примесей:**

– хлорамфеникола пальмитата изомер и хлорамфеникола дипальмитат (не более 2,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора пятна, соответствующие хлорамфеникола пальмитата изомеру и хлорамфеникола дипальмитату, должны быть не интенсивнее соответствующих пятен на хроматограммах растворов сравнения (а) и (b);

– любая другая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного и пятен, соответствующих хлорамфеникола пальмитата изомеру и хлорамфеникола дипальмитату, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (с).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат над фосфора (V) оксидом Р при температуре 80°C и давлении, не превышающем 0,1 кПа, в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Хлорамфеникола пальмитат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

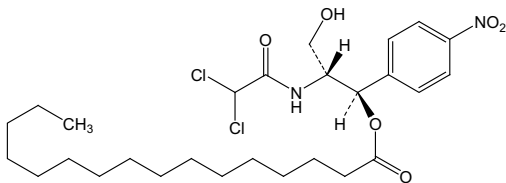
90,0 мг испытуемого образца растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 250,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 271 нм.

Содержание  $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 178.

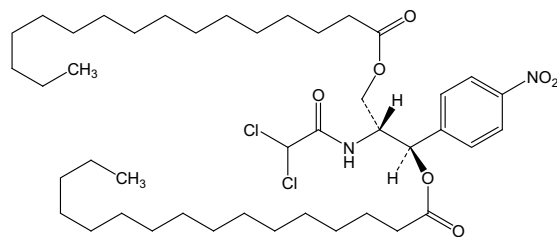
#### ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



**А. (1R,2R)-2-[(Дихлорацетил)амино]-3-гидрокси-1-(4-нитрофенил)пропил гексадеканат** (изомер хлорамфеникола пальмитата).

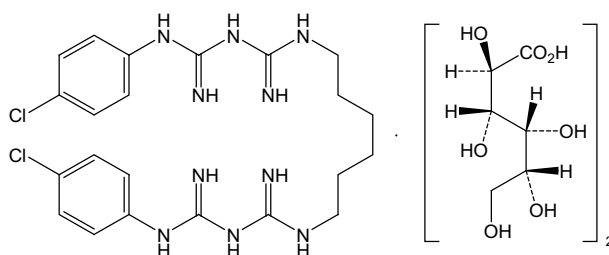


**В. (1R,2R)-2-[(Дихлорацетил)амино]-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диилбисгексадеканат** (хлорамфеникола пальмитат).

## ХЛОРГЕКСИДИНА ДИГЛЮКОНАТА РАСТВОР

*Chlorhexidini digluconatis solutio*

### CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE SOLUTION



$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$

М.м. 898

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хлоргексидина диглюконата водный раствор содержит не менее 190 г/л и не более 210 г/л 1,1'-(гексан-1,6-диил)бис[5-(4-хлорфенил)бигуанид] ди-D-глюконата.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Почти бесцветная или бледно-желтоватая жидкость.

Смешивается с водой, с не более чем 3 частями ацетона и с не более чем 5 частями 96 % спирта.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: В, С, D.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Приготовление:** к 1 мл испытуемого образца прибавляют 40 мл воды Р, охлаждают в ледяной бане, подщелачивают при перемешивании по каплям раствором натрия гидроксида концентрированным Р с использованием бумаги титанового желтого Р и прибавляют еще 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р. Фильтруют, осадок промывают водой Р до исчезновения щелочной реакции промывной воды, перекристаллизовывают из спирта (70 %, об/об) Р и сушат при температуре от 100°C до 105°C. Используют сухой остаток.

**Сравнение:** ФСО хлоргексидина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).**

**Испытуемый раствор.** 10,0 мл испытуемого образца доводят водой *P* до объема 50 мл.

**Раствор сравнения.** 25 мг ФСО кальция глюконата растворяют в 1 мл воды *P*.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

**Подвижная фаза:** раствор аммиака концентрированный *P* — этилацетат *P* — вода *P* — 96% спирт *P* (10:10:30:50, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 5 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре 100°C в течение 20 мин и охлаждают.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 50 г/л калия дихромата *P* в 40% (м/м) растворе кислоты серной *P*. Просматривают через 5 мин.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** К 1 мл испытуемого образца прибавляют 40 мл воды *P*, охлаждают в ледяной бане, подщелачивают при перемешивании по каплям раствором натрия гидроксида концентрированным *P* с использованием бумаги титанового желтого *P* и прибавляют еще 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P*. Фильтруют, осадок промывают водой *P* до исчезновения щелочной реакции промывной воды, перекристаллизовывают из спирта (70%, об/об) *P*

и сушат при температуре от 100°C до 105°C. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 132°C до 136°C.

**Д.** К 0,05 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл раствора 10 г/л цетримида *P*, 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P* и 1 мл бромной воды *P*. Появляется интенсивное красное окрашивание.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Относительная плотность (2.2.5).** От 1,06 до 1,07.

**pH (2.2.3).** От 5,5 до 7,0. 5,0 мл испытуемого образца доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 100 мл.

**Хлоранилин.** Не более 0,25% в пересчете на хлоргексидина диглюконат с номинальной концентрацией 200 г/л. 2,0 мл испытуемого образца доводят водой *P* до объема 100 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 20 мл. Прибавляют быстро, перемешивая после каждого прибавления: 0,35 мл раствора натрия нитрита *P*, 2 мл раствора 50 г/л аммония сульфамата *P*, 5 мл раствора 1 г/л нафтилэтилендиамина дигидрохлорида *P*, 1 мл 96% спирта *P*. Доводят водой *P* до объема 50,0 мл и выдерживают в течение 30 мин. Красновато-синяя окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее раствора, приготовленного аналогично и в то же самое время с использованием смеси из 10,0 мл раствора 0,010 г/л хлоранилина *P* в кислоте хлористоводородной *P* и 10 мл воды *P* вместо разведенного испытуемого образца.

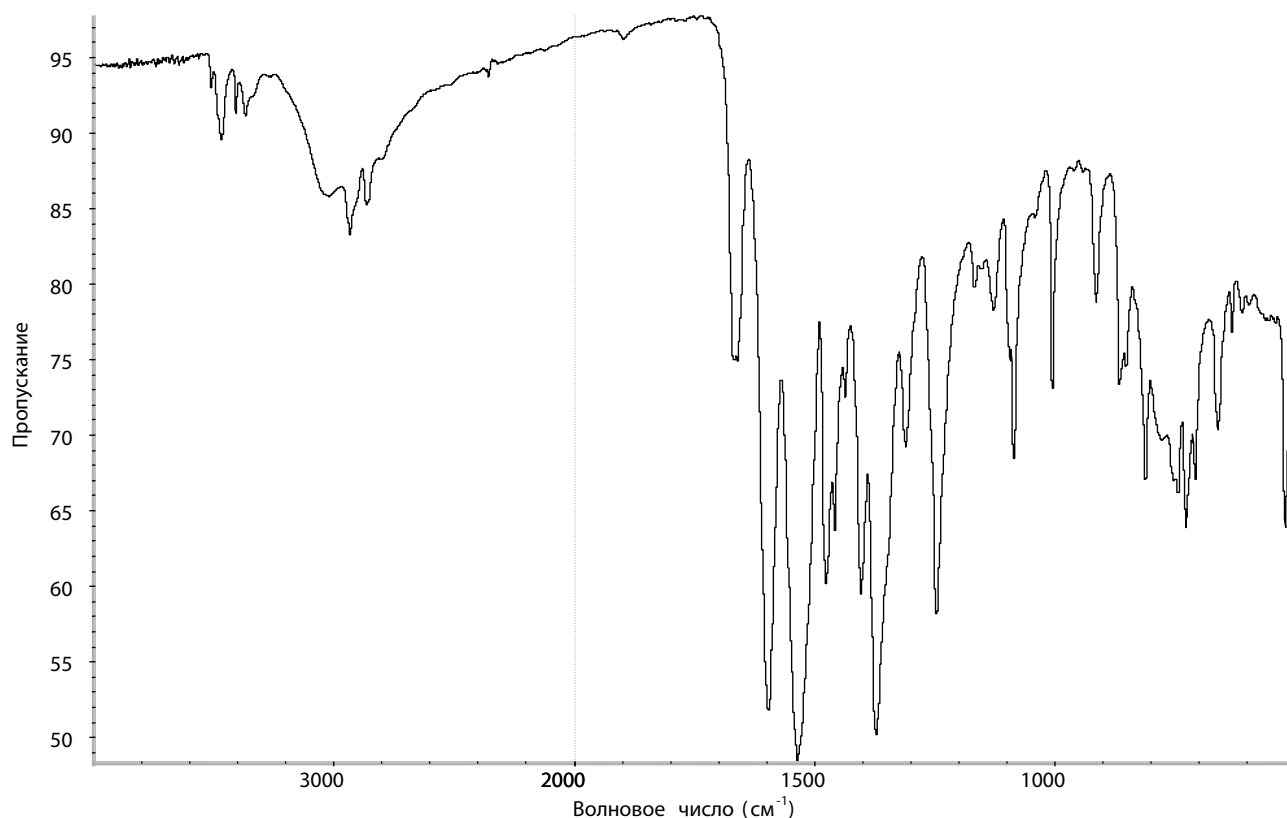


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО хлоргексидина.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 5,0 мл испытуемого образца доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 15,0 мг ФСО хлоргексидина для проверки пригодности системы растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 3,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (б) доводят подвижной фазой до объема 50 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,2 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: раствор 2,0 г натрия октансульфоната Р в смеси из 120 мл кислоты уксусной ледяной Р, 270 мл воды Р и 730 мл метанола Р.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– уравнивание: подвижной фазой не менее 1 ч;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 6-кратное время удерживания хлоргексидина.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– хроматограмма должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО хлоргексидина для проверки пригодности системы, на которой пики примесей А и В предшествуют пику хлоргексидина; при необходимости изменяют концентрацию уксусной кислоты в подвижной фазе (увеличение концентрации приводит к уменьшению времени удерживания).

**Предельное содержание примесей:**

– сумма примесей (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,06%); не учитывают пики с относительным временем удерживания (относительно основного пика) 0,25 и менее.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Хлоргексидина диглюконата раствор в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробно-

го действия вводят инактиватор — 2,5% полисорбата 80 Р.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

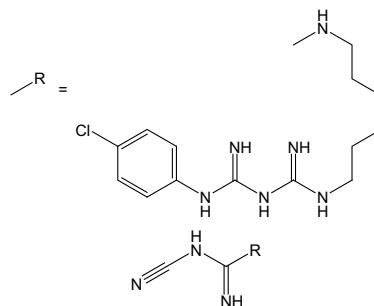
Определяют относительную плотность (2.2.5) испытуемого образца. К 1,00 г испытуемого образца прибавляют 50 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 22,44 мг  $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$ .

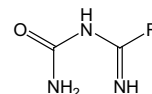
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

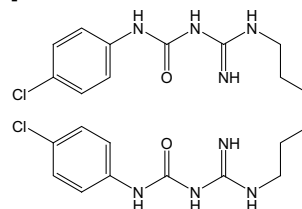
## ПРИМЕСИ



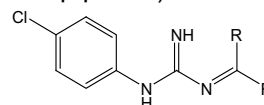
А. 1-(4-Хлорфенил)-5-[6-(3-цианогуанидино)-гексил]-бигуанид.



В. [[6-[5-(4-Хлорфенил)гуанидин]гексил]амино]-иминометил]мочевина.



С. 1,1'-[Гексан-1,6-диилбис[имино(иминокарбонил)]]бис[3-(4-хлорфенил)мочевина].



Д. 1,1'-[[[[(4-Хлорфенил)амино]иминометил]иминометил]бис[имино(гексан-1,6-диил)]]]бис[5-(4-хлорфенил)бигуанид].

## # ХЛОРОФОРМ

*Chloroformium*

**CHLOROFORM**

$CHCl_3$

М.м. 119,4

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Трихлорметан. В качестве стабилизатора содержит не менее 0,4% (м/м) и не более 1,0% (м/м) этанола.



## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная тяжелая подвижная летучая жидкость с характерным запахом.

Малорастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, не смешивается с глицерином.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Относительная плотность» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Температура кипения» как указано в разделе «Испытания».

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 15 мл испытуемого образца встряхивают с 30 мл воды *P*. Используют водный слой.

**Кислотность.** К 10 мл раствора *S* прибавляют 4 капли раствора бромфенолового синего *P1*. Должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

**Посторонний запах.** 20 мл испытуемого образца выливают на чистую, не имеющую запаха фильтровальную бумагу, сложенную вчетверо, и помещают в чашку Петри, находящуюся на водяной бане при температуре 50°C. После испарения хлороформа бумага не должна иметь постороннего запаха.

**Относительная плотность** (2.2.5). От 1,475 до 1,481.

**Температура кипения** (2.2.12). От 59,5°C до 62,0°C.

**Органические примеси.** 15 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, предварительно сполоснутую дважды испытуемым образцом и дважды кислотой серной *P*, прибавляют 10 мл кислоты серной *P*, встряхивают в течение 15—20 с и выдерживают в защищенном от света месте при температуре (15±2)°C в течение 1 ч. Слой серной кислоты не должен окрашиваться.

**Нелетучий остаток.** Не более 0,002 %. 50,0 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха и сушат при температуре от 100°C до 105°C. Масса полученного остатка не должна превышать 1 мг.

**Этанол.** Не менее 0,4 % (м/м) и не более 1,0 % (м/м). 1,00 г испытуемого образца (*m*, г) помещают в колбу со шлифом, прибавляют 15,0 мл нитрохромового реактива *P*, колбу закрывают, энергично встряхивают в течение 2 мин и выдерживают в течение 15 мин. Прибавляют 100 мл воды *P* и 5 мл раствора 200 г/л калия йодида *P*. Через 2 мин титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до появления светло-зеленого окрашивания ( $n_1$ , мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата), используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*.

Параллельно проводят контрольный опыт ( $n_2$ , мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата).

Содержание этанола в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(n_2 - n_1) \cdot 0,115}{m}$$

**Вода.** 10 мл испытуемого образца охлаждают до температуры от -3°C до -4°C. Не должна появляться муть.

**Свободный хлор.** К 10 мл раствора *S* прибавляют 0,5 мл раствора калия йодида *P* и 0,5 мл раствора крахмала *P*. Не должно появляться синее окрашивание.

**Хлориды.** 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор не должен давать реакции на хлориды (2.3.1).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Хлороформ в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации, отмывая каждый фильтр 9 порциями по 100 мл раствора 9 г/л натрия хлорида *P*.

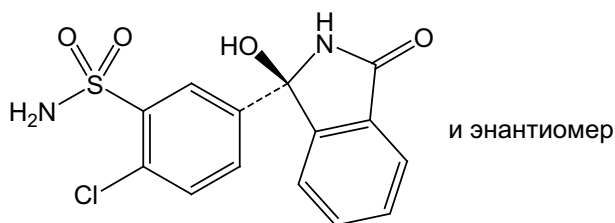
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом стеклянном контейнере в защищенном от света месте при температуре от 8°C до 15°C.

## ХЛОРТАЛИДОН

*Chlortalidonum*

## CHLORTALIDONE



$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$

М.м. 338,8

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хлорталидон содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % 2-хлор-5-[(1*RS*)-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил]бензолсульфонамида в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый порошок.

Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне и в метаноле, практически нерастворим в метилхлориде. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Обладает полиморфизмом (5.9).

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО хлорталидона # или спектр, представленный на рисунке 1.

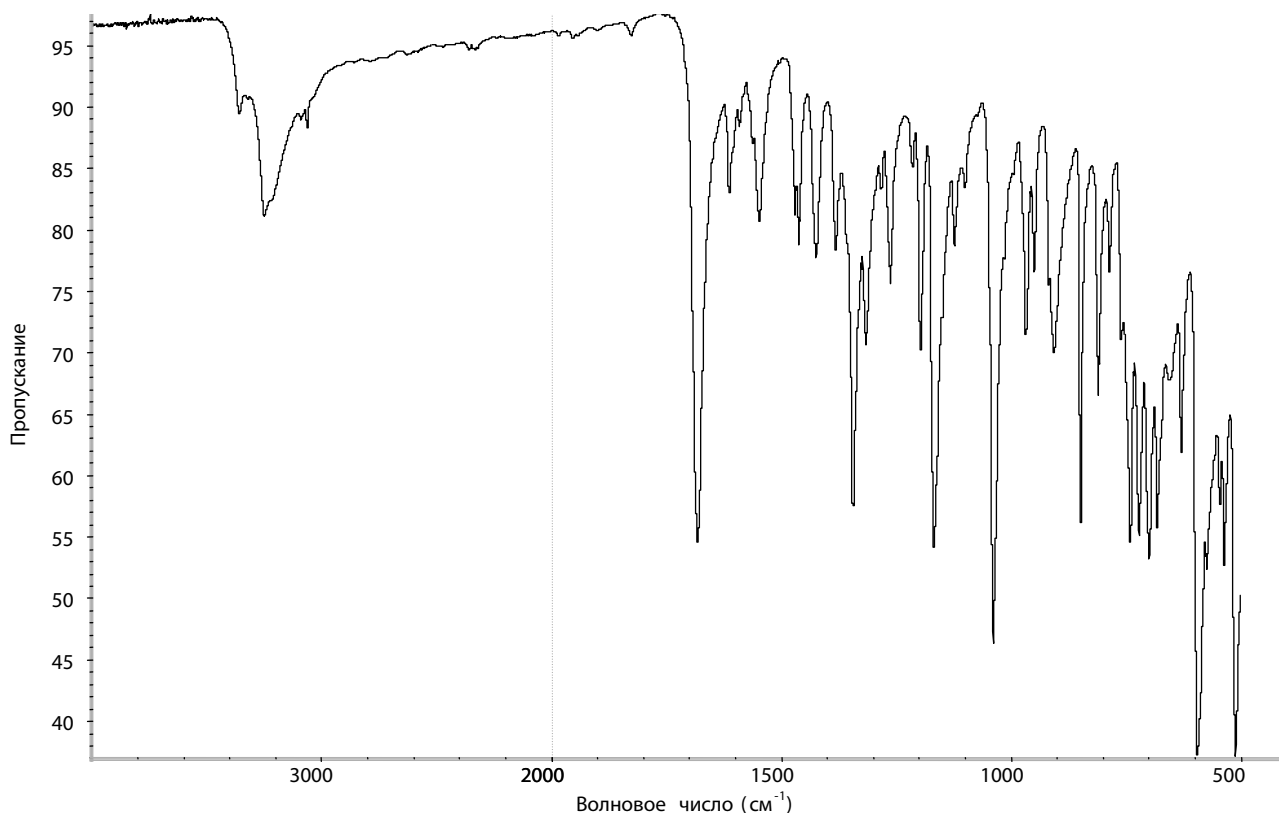


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО хлорталидона.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО хлорталидона растворяют по отдельности в метаноле Р и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность.** 1,0 г испытуемого образца растворяют при нагревании в смеси из 25 мл ацетона Р и 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, охлаждают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование, не должен превышать 0,75 мл.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Смесь растворителей.** Смешивают 2 объема раствора 2 г/л натрия гидроксида Р, 48 объемов подвижной фазы В и 50 объемов подвижной фазы А.

**Испытуемый раствор (а).** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б).** 10,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** Содержимое контейнера ФСО хлорталидона для идентифика-

ции пиков (содержит примеси В, Г и J) растворяют в 1 мл смеси растворителей.

**Раствор сравнения (с).** 50,0 мг ФСО хлорталидона растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октисилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 1,32 г аммония фосфата Р растворяют в 900 мл воды Р, доводят до рН 5,5 кислотой фосфорной разведенной Р и разводят водой Р до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: метанол Р2;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% , об/об)	Подвижная фаза В (% , об/об)
0—16	65	35
16—21	65 → 50	35 → 50
21—35	50	50
35—45	50 → 65	50 → 35

– скорость подвижной фазы: 1,4 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (b).

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей В, G и J, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО хлорталидона для идентификации пиков.

**Относительное удерживание** (по отношению к хлорталидону; время удерживания — около 7 мин): примесь В — около 0,7; примесь J — около 0,9; примесь G — около 6.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси J и хлорталидона.

**Предельное содержание примесей:**

– примесь В (не более 0,7%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 7-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь J (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси J, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь G (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, G и J, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 1,2%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 12-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

**Хлориды** (2.2.4). Не более 0,035 % (350 ppm). 0,3 г испытуемого образца растирают в мелкий порошок, прибавляют 30 мл воды Р, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют. 15 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Хлорталидон в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

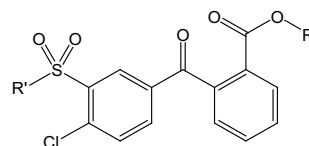
**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (c).

Содержание  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  в процентах рассчитывают с учетом содержания хлорталидона в ФСО хлорталидона.

#### ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** В, G, J.

**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, С, D, E, F, H, I.

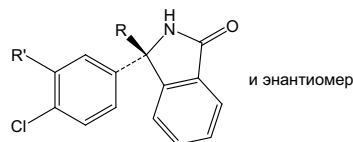


A. R=H, R'=OH: 2-(4-Хлор-3-сульфобензоил)-бензойная кислота.

B. R=H, R'=NH<sub>2</sub>: 2-(4-Хлор-3-сульфамойл-бензоил)бензойная кислота.

C. R=CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R'=NH<sub>2</sub>: Этил-2-(4-хлор-3-сульфамойлбензоил)бензоат.

I. R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R'=NH<sub>2</sub>: 1-Метилэтил-2-(4-хлор-3-сульфамойлбензоил)бензоат.

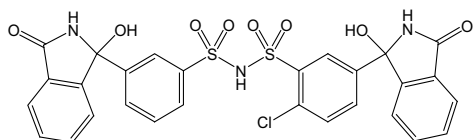


D. R=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'=SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>: 2-Хлор-5-[(1RS)-1-этокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-бензолсульфонамид.

E. R=H, R'=SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>: 2-Хлор-5-[(1RS)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]бензолсульфонамид.

G. R=OH, R'=Cl: (3RS)-3-(3,4-Дихлорфенил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

H. R=OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R'=SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>: 2-Хлор-5-[(1RS)-1-(1-метилэтокси)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]бензолсульфонамид.



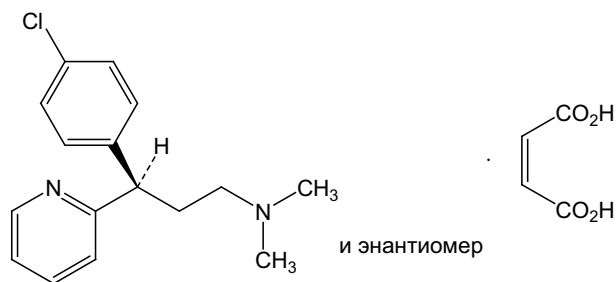
Г. Бис[2-хлор-5-(1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоинол-1-ил)бензолсульфонил]амин.

Ж. Структура неизвестна.

## ХЛОРФЕНАМИНА МАЛЕАТ (# ХЛОРФЕНИРАМИНА МАЛЕАТ)

*Chlorphenamini maleas*

**CHLORPHENAMINE MALEATE**



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

М.м. 390,9

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хлорфенамина maleат содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % (3*RS*)-3-(4-хлорфенил)-*N,N*-диметил-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-амин-гидро(*Z*)-бутендиоата в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легкорастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 130 °С до 135 °С.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО хлорфенамина maleата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Угол оптического вращения» как указано в разделе «Испытания».

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От -0,10° до +0,10°. Измеряют оптическое вращение раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 0,5 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* 5 мг ФСО хлорфенамина maleата примеси С растворяют в 5 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 2 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20 мл.

*Раствор сравнения (d).* 5 мг 2,2'-дипиридина *P* (примесь В) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (е).* Содержимое контейнера ФСО хлорфенамина maleата примеси А растворяют в 2 мл испытуемого раствора и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,30 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 10 мкм;

– подвижная фаза: 20 объемов ацетонитрила *P* смешивают с 80 объемами раствора 8,57 г/л аммония дигидрофосфата *P*, предварительно доведенного до рН 3,0 кислотой фосфорной *P*;

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 225 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3,5-кратное время удерживания хлорфенамина.

*Относительное удерживание* (по отношению к хлорфенамину; время удерживания — около 11 мин): maleиновая кислота — около 0,2; примесь А — около 0,3; примесь В — около 0,4; примесь С — около 0,9; примесь D — около 3,0.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси С и хлорфенамина.

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 1,5; для примеси В — 1,4):

– примесь А (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примеси В, С, D (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В, С и D, не должны превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *любая другая примесь* (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С и D, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%), а также пики подвижной фазы и малеиновой кислоты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытания на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Хлорфенамина малеат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 11 и № 8 проводят из разведения 1:50, на питательную среду № 2 — из разведения 1:10.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 25 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

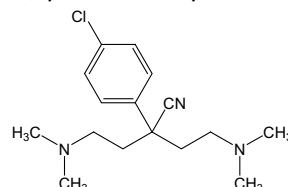
1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 19,54 мг  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ .

## ХРАНЕНИЕ

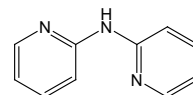
В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

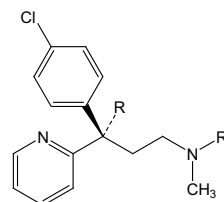
*Специфицированные примеси: А, В, С, D.*



А. 2-(4-Хлорофенил)-4-(диметиламино)-2-[2-(диметиламино)этил]бутаннитрил.



В. N-(Пиридин-2-ил)пиридин-2-амин (2,2'-ди-пиридиламин).



С. R = R' = H: (3RS)-3-(4-Хлорофенил)-N-метил-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-амин.

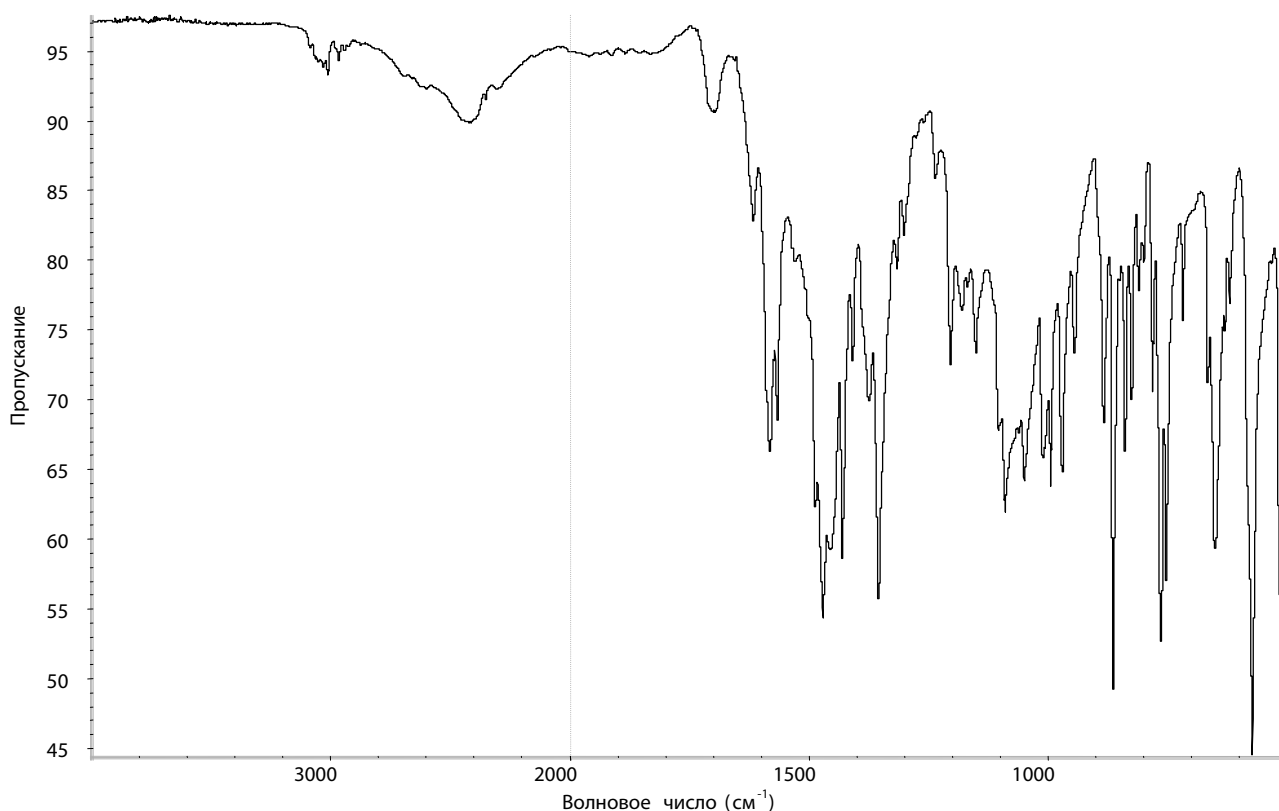


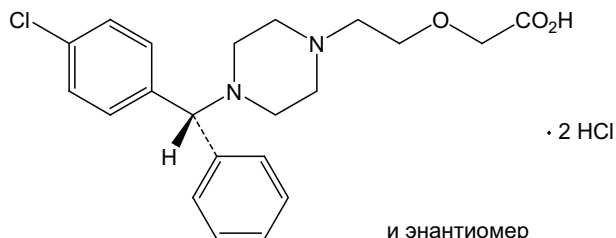
Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО хлорфенамина малеата.

D. R = CN, R' = CH<sub>3</sub>: (2RS)-2-(4-[Хлорофенил]-4-(диметиламино)-2-(пиридин-2-ил)бутаннитрил.

## ЦЕТИРИЗИНА ДИГИДРОХЛОРИД

*Cetirizini dihydrochloridum*

### CETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE



$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

М.м. 461,8

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цетиризина дигидрохлорид содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % (RS)-2-[2-[4-(4-хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]уксусной кислоты дигидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.  
Легкорастворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: B, D.

Вторая идентификация: A, C, D.

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 50 мл раствора 10,3 г/л кислоты хлористоводородной *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят раствором 10,3 г/л кислоты хлористоводородной *P* до объема 100,0 мл.

*Диапазон длин волн:* от 210 нм до 350 нм.

*Максимум поглощения:* при 231 нм.

*Удельный показатель поглощения в максимуме:* от 359 до 381.

**B.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО цетиризина дигидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**C.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор:* 10 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 10 мг ФСО цетиризина дигидрохлорида растворяют в воде *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг ФСО хлорфенамина малеата растворяют в воде *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора сравнения (а).

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub> *P*.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака *P* — метанол *P* — метиленхлорид *P* (1:10:90, об/об/об).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

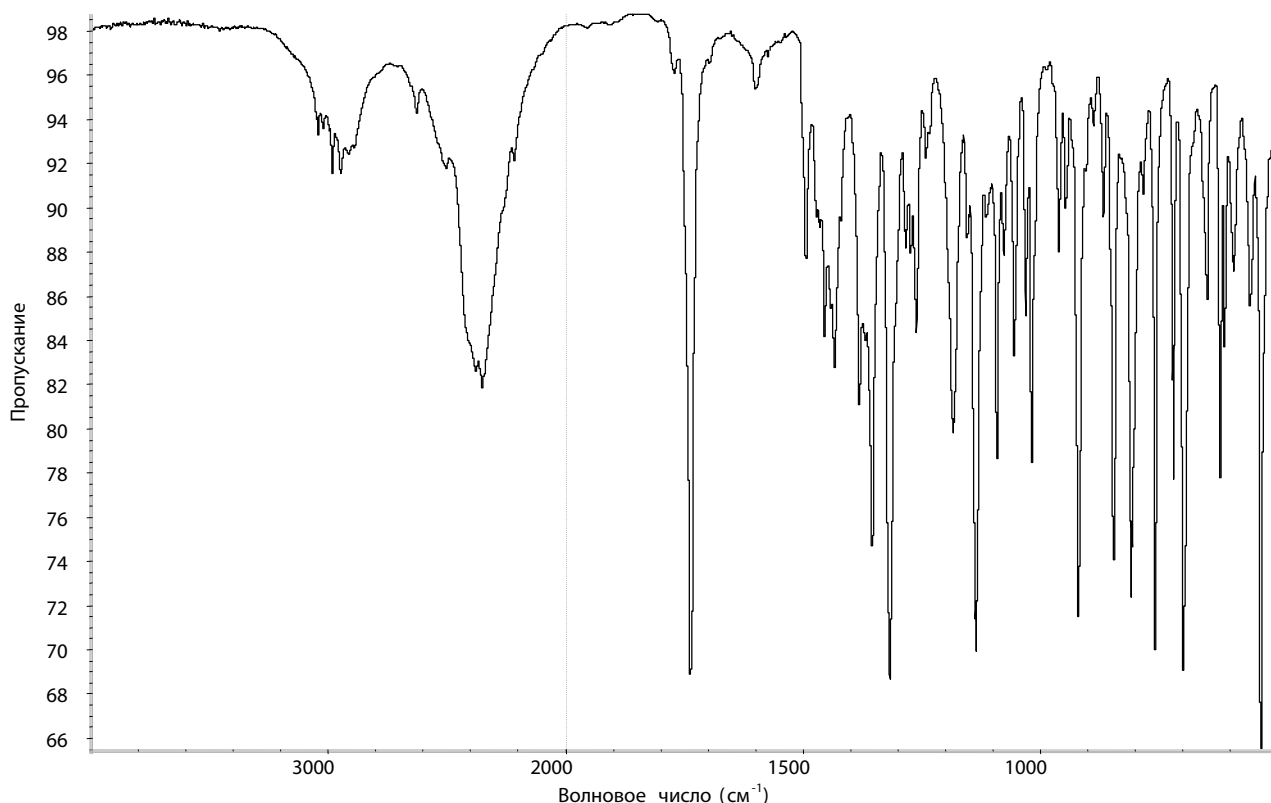


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цетиризина дигидрохлорида.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 2/3 высоты пластинки.

**Высушивание:** в потоке холодного воздуха.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**D.** Испытуемый образец дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**pH** (2.2.3). От 1,2 до 1,8. Измеряют pH раствора *S*.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 20,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (a).** 2 мг ФСО цетиризина дигидрохлорида и 2 мг ФСО цетиризина примеси *A* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 2,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем для хроматографии *P* с размером частиц 5,0 мкм;

– подвижная фаза: кислота серная разведенная *P*— вода *P*— ацетонитрил *P* (0,4:6,6:93, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания цетиризина.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (a):

– разрешение: не менее 3 между пиками цетиризина и примеси *A*;

– фактор асимметрии: не более 2,0.

**Предельное содержание примесей:**

– примеси *A, B, C, D, E, F* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям *A, B, C, D, E* и *F*, не должны превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей *A, B, C, D, E, F*, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,02 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод A). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цетиризина дигидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 70 мл смеси из воды *P* и ацетона *P* (30:70, об/об). Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20) до второго скачка титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15,39 мг  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ .

## ХРАНЕНИЕ

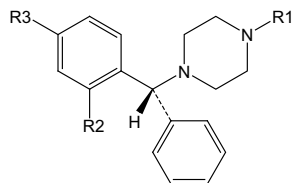
В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

**Специфицированные примеси:** *A, B, C, D, E, F*.  
**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем

или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также

статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): G.



A. R1 = R2 = H, R3 = Cl: (RS)-1-[(4-Хлорфенил)фенилметил]пиперазин.

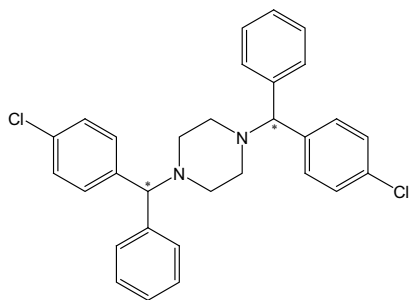
B. R1 = CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = Cl: (RS)-2-[4-[(4-Хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота.

C. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, R2 = Cl, R3 = H: (RS)-2-[2-[4-[(2-Хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]уксусная кислота.

E. R1 = CH<sub>2</sub>-[CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = Cl: (RS)-2-[2-[2-[4-[(4-Хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]уксусная кислота (этоксицетиризин).

F. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, R2 = R3 = H: [2-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]этокси]уксусная кислота.

G. R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = H, R3 = Cl: 2-[4-[(RS)-(4-Хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этанол.

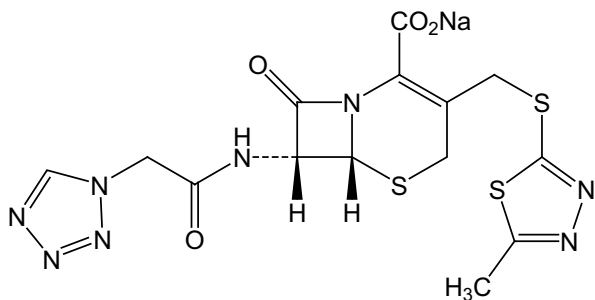


D. 1,4-Бис[(4-хлорфенил)фенилметил]пиперазин.

## ЦЕФАЗОЛИН НАТРИЯ

*Cefazolinum natricum*

**CEFAZOLIN SODIUM**



**C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>3</sub>**

**М.м. 476,5**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цефазолин натрия содержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % натрия (6R,7R)-3-[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил]сульфанил]метил]-8-оксо-7-[(1H-тетразол-1-илацетил)амино]-

5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Очень гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* 0,150 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды P, прибавляют 0,5 мл кислоты уксусной разведенной P, взбалтывают и выдерживают в ледяной бане в течение 10 мин. Фильтруют и осадок на фильтре промывают 1—2 мл воды P. Осадок растворяют в смеси вода P — ацетон P (1:9, об/об). Растворитель упаривают почти досуха и высушивают при температуре 60°C в течение 30 мин.

*Сравнение:* ФСО цефазолина # или спектр, представленный на рисунке 1.

B. Испытуемый образец дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,15 при 430 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

**pH** (2.2.3). От 4,0 до 6,0. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -15 до -24 в пересчете на безводное вещество. 1,25 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях** (2.2.25). 0,100 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят раствором натрия гидрокарбоната P до 100,0 мл. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 нм до 350 нм должен иметь максимум при 272 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме: от 260 до 300 в пересчете на безводное вещество.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе A и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.



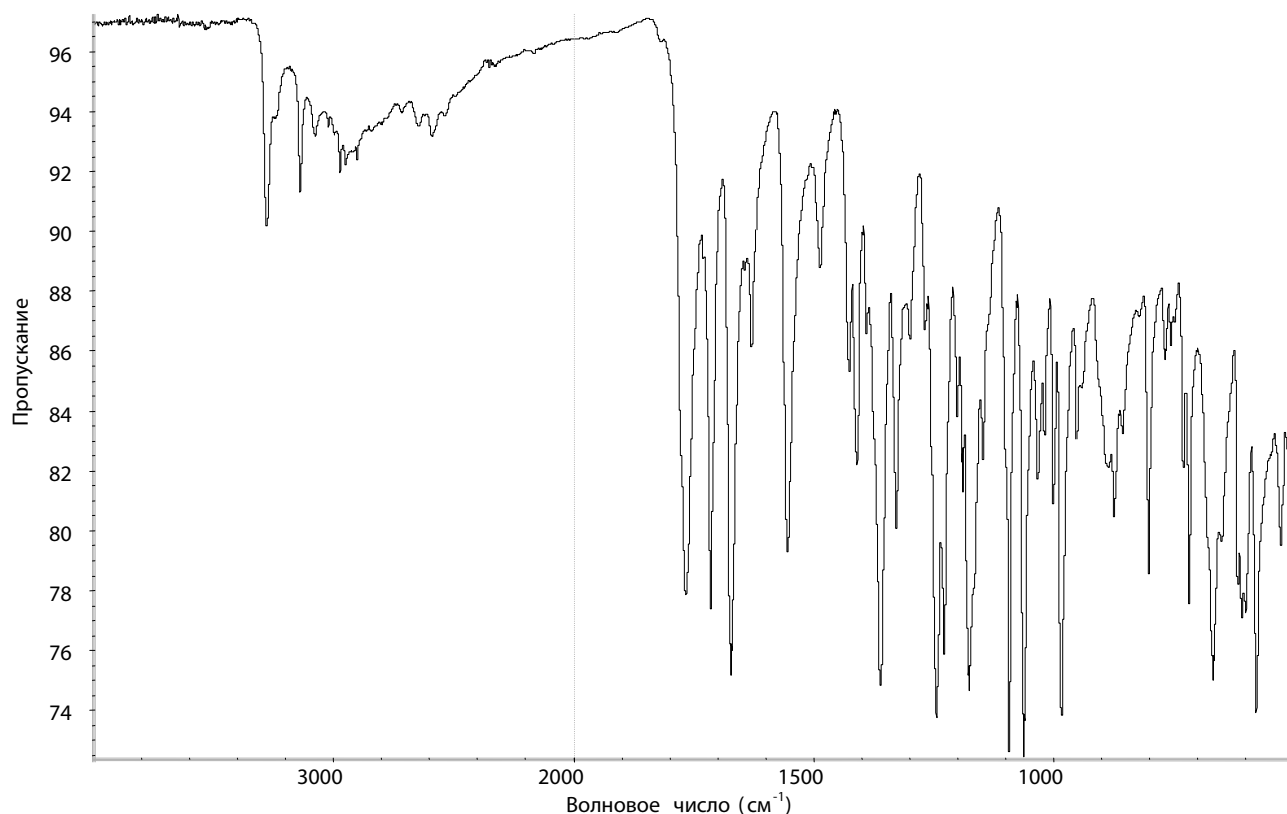


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цефазолина.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 20 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора 2 г/л натрия гидроксида Р и выдерживают в течение 15—30 мин. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 20 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– температура: 45°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор, содержащий 14,54 г/л динатрия гидрофосфата Р и 3,53 г/л калия дигидрофосфата Р;

– подвижная фаза В: ацетонитрил для хроматографии Р;

– объем вводимой пробы: 5 мкл.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками цефазолина и примеси L (см. рисунок 2).

*Предельное содержание примесей:*

– любая примесь (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 3,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—2	98	2
2—4	98 → 85	2 → 15
4—10	85 → 60	15 → 40
10—11,5	60 → 35	40 → 65
11,5—12	35	65
12—15	35 → 98	65 → 2
15—21	98	2

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

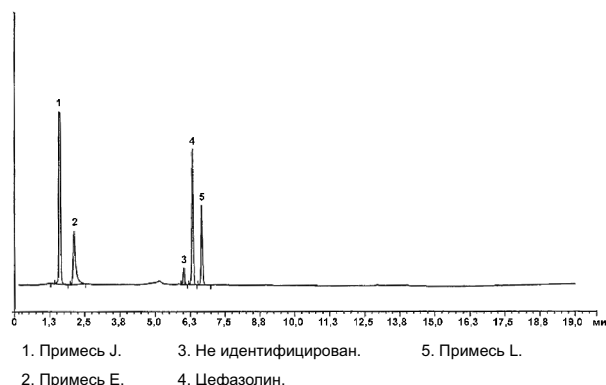


Рисунок 2. Хроматограмма для испытания «Сопутствующие примеси» цефазолина натрия: раствор сравнения (б).

**N,N-Диметиланилин** (2.4.26, метод В). Не более 0,002 % (20 ppm).

**Вода** (2.5.12). Не более 6,0 %. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,15 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Пирогенность** (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиrogenным. Тест-доза — 50 мг испытуемого образца в 1 мл воды для инъекций *P* на 1,0 кг массы тела кролика.

Испытание «Пирогенность» проводят в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

**# Аномальная токсичность** (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-доза — 25 мг испытуемого образца в 0,5 мл воды для инъекций *P*, внутривенно. Срок наблюдения — 48 ч.

**# Стерильность** (2.6.1). Цефазолин натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации. Содержание фермента пенициллиназы в промывной жидкости — 2000 ЕД/мл.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 50,0 мг ФСО цефазолина растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б).** 5,0 мг ФСО цефуроксима натрия растворяют в 10,0 мл раствора сравнения (а) и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза: смесь из 10 объемов ацетонитрила *P* и 90 объемов раствора, содержащего 2,77 г/л *динатрия гидрофосфата P* и 1,86 г/л *кислоты лимонной P*;

— скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 270 нм;

— объем вводимой пробы: 20 мкл.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

— разрешение: не менее 2,0 между пиками цефазолина и цефуроксима.

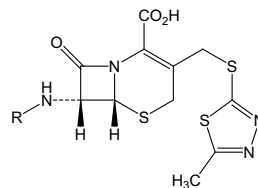
Содержание цефазолина натрия рассчитывают в процентах умножая процентное содержание цефазолина на 1,048.

#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

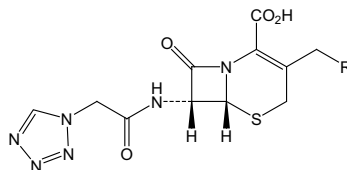
Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

#### ПРИМЕСИ



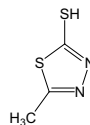
A. R = H: (6*R*,7*R*)-7-Амино-3-[[[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

B. R = CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>: (6*R*,7*R*)-7-[[[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-3-[[[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

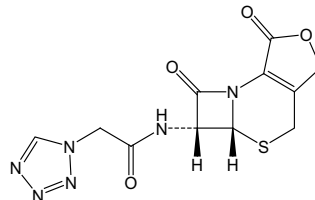


C. R = H: (6*R*,7*R*)-3-Метил-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

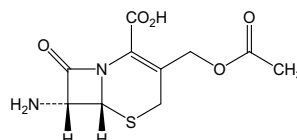
D. R = O-CO-CH<sub>3</sub>: (6*R*,7*R*)-3-[(Ацетилокси)метил]-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



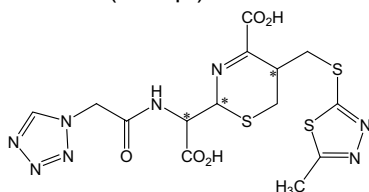
E. 5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиол (MMTD).



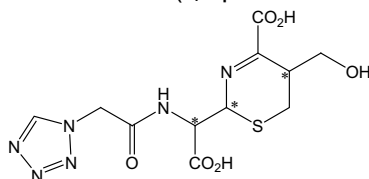
G. (5*aR*,6*R*)-6-[(1*H*-Тетразол-1-илацетил)амино]-5*a*,6-дигидро-3*H*,7*H*-азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*]-[1,3]тиазин-1,7(4*H*)-дион.



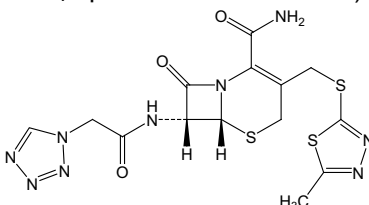
Н. (6*R*,7*R*)-3-[(Ацетилокси)метил]-7-амино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (7-АЦК).



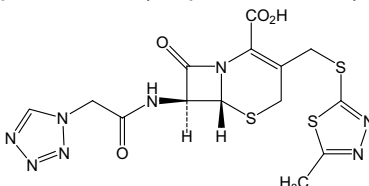
И. 2-[Карбокси[(1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]метил]-5-[[[(5-метил-1,3,4-тиодиазол-2-ил)-сульфанил]метил]-5,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-4-карбоновая кислота (цефазоловая кислота).



Ж. 2-[Карбокси[(1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]метил]-5-(гидроксиметил)-5,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-4-карбоновая кислота (гидролизованная цефазоловая кислота).



К. (6*R*,7*R*)-3-[[[(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-сульфанил]метил]-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксамид (цефазолинамид).

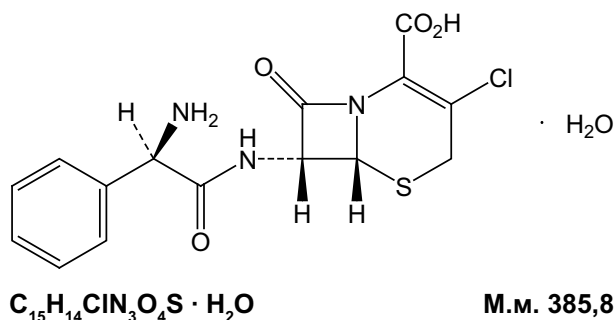


Л. (6*R*,7*S*)-3-[[[(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-сульфанил]метил]-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

## ЦЕФАКЛОР

*Cefaclorum*

**CEFACLOR**



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цефаклор содержит не менее 96,0% и не более 102,0% (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3-хлор-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтый порошок.

Малорастворим в воде, практически нерастворим в метаноле и в метиленхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО цефаклора # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**pH** (2.2.3). От 3,0 до 4,5. 0,250 г испытуемого образца суспендируют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +101 до +111 в пересчете на безводное вещество. 0,250 г испытуемого образца растворяют в растворе 10 г/л кислоты хлористоводородной *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 10,0 мл раствора 2,7 г/л натрия дигидрофосфата *P*, доведенного до pH 2,5 кислотой фосфорной *P*.

**Раствор сравнения (а).** 2,5 мг ФСО цефаклора и 5,0 мг ФСО дельта-3-цефаклора (примесь D) растворяют в 100,0 мл раствора 2,7 г/л натрия дигидрофосфата *P*, доведенного до pH 2,5 кислотой фосфорной *P*.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят до объема 100,0 мл раствором 2,7 г/л натрия дигидрофосфата *P*, доведенного до pH 2,5 кислотой фосфорной *P*.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 7,8 г/л натрия дигидрофосфата, доведенный до pH 4,0 кислотой фосфорной *P*;

– подвижная фаза В: ацетонитрил *P* — подвижная фаза А (450:550, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—30	95 → 75	5 → 25
30—45	75 → 0	25 → 100
45—55	0	100

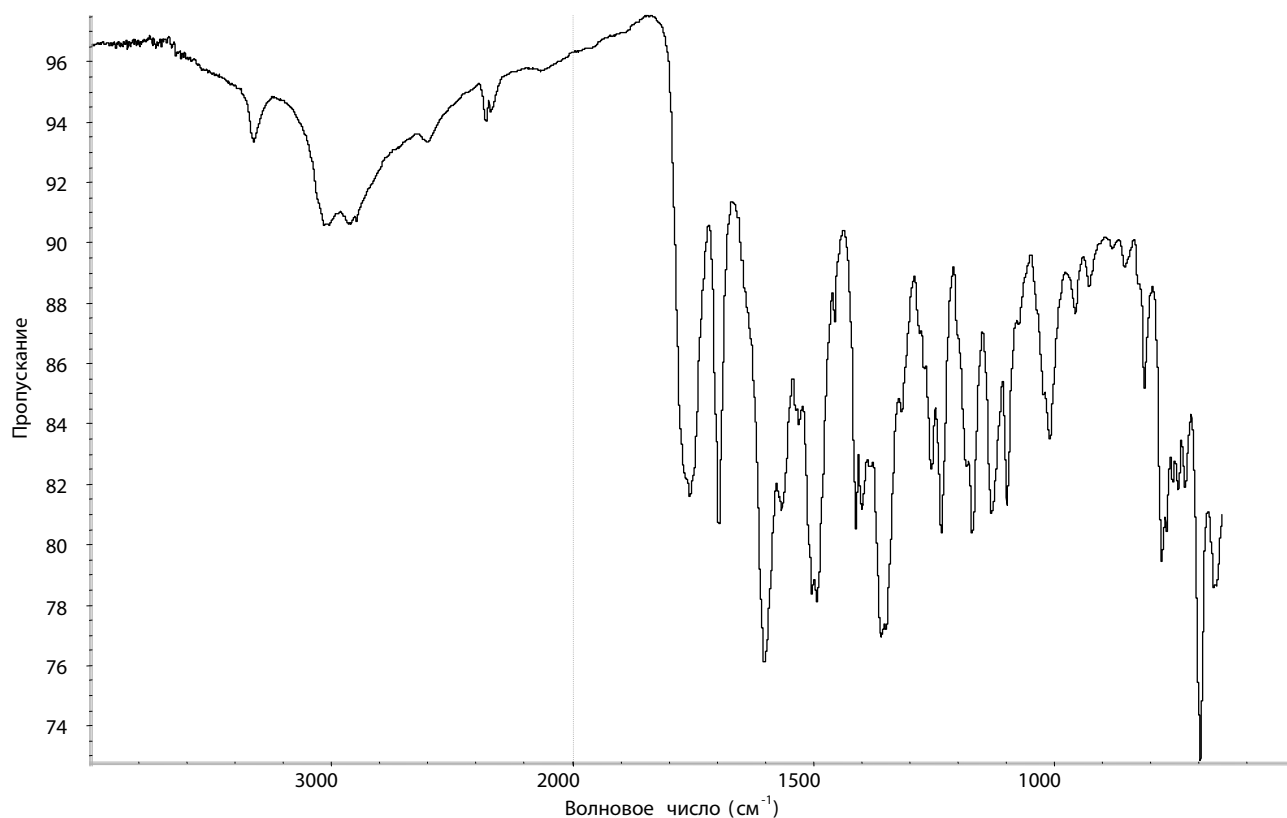


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цефаклора.

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

- разрешение: менее 2 между пиками цефаклора и примеси D;
- фактор асимметрии: не более 1,2 для пика цефаклора; при необходимости изменяют концентрацию ацетонитрила в подвижной фазе.

Предельное содержание примесей:

- любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
- сумма примесей (не более 2%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,1%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,003% (30 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 3 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не менее 3,0% и не более 6,5%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цефаклор в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 2, № 11 и № 8 проводят из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 15,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 15,0 мг ФСО цефаклора растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 3,0 мг ФСО цефаклора и 3,0 мг ФСО дельта-3-цефаклора (примесь D) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 220 мл метанола Р прибавляют к смеси из 780 мл воды Р, 10 мл триэтиламина Р и 1 г натрия гептансульфоната Р; доводят до pH 2,5 кислотой фосфорной Р;

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 265 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл.

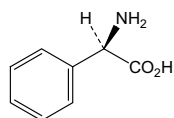
Пригодность хроматографической системы:

– разрешение: не менее 2,5 между пиками цефаклора и примеси D на хроматограмме раствора сравнения (b); при необходимости, изменяют концентрацию метанола в подвижной фазе;

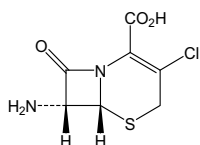
– фактор асимметрии: не более 1,5 для пика цефаклора на хроматограмме раствора сравнения (b);

– относительное стандартное отклонение: не более 1,0 % для площадей пиков цефаклора на хроматограммах раствора сравнения (a) при шести повторных вводах пробы.

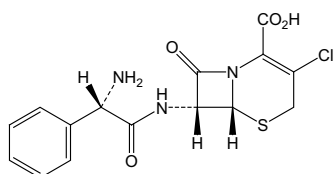
#### ПРИМЕСИ



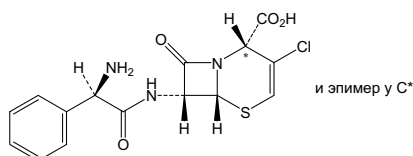
A. (2R)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота (фенилглицин).



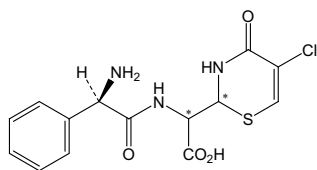
B. (6R,7R)-7-Амино-3-хлор-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



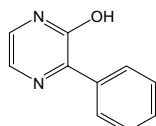
C. (6R,7R)-7-[[[(2S)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3-хлор-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



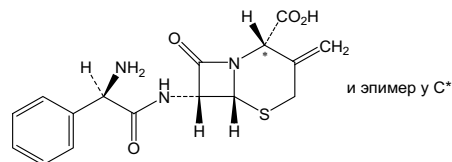
D. (2R,6R,7R)- и (2S,6R,7R)-7-[[[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3-хлор-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (дельта-3-цефаклор).



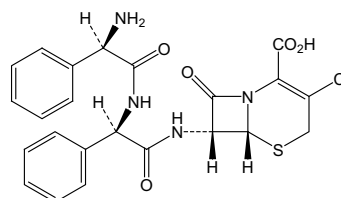
E. 2-[[[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-2-(5-хлор-4-оксо-3,4-дигидро-2H-1,3-тиазин-2-ил)уксусная кислота.



F. 3-Фенилпиразин-2-ол.



G. (2R,6R,7R)- и (2S,6R,7R)-7-[[[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (изоцефалексин).

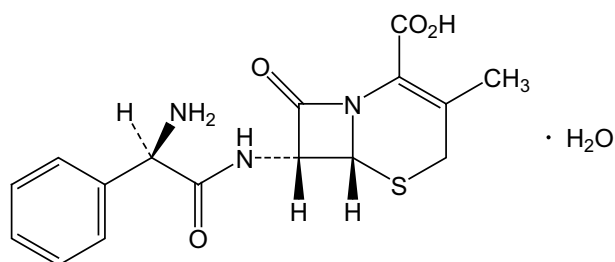


H. (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3-хлор-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (N-фенилглицилцефаклор).

## ЦЕФАЛЕКСИН МОНОГИДРАТ

*Cefalexinum monohydricum*

**CEFALEXIN MONOHYDRATE**



$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

М.м. 365,4

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цефалексин моногидрат содержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО цефалексина моногидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

### ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 4,0 до 5,5. 50 мг испытуемого образца растворяют в воде, свободной от угле-

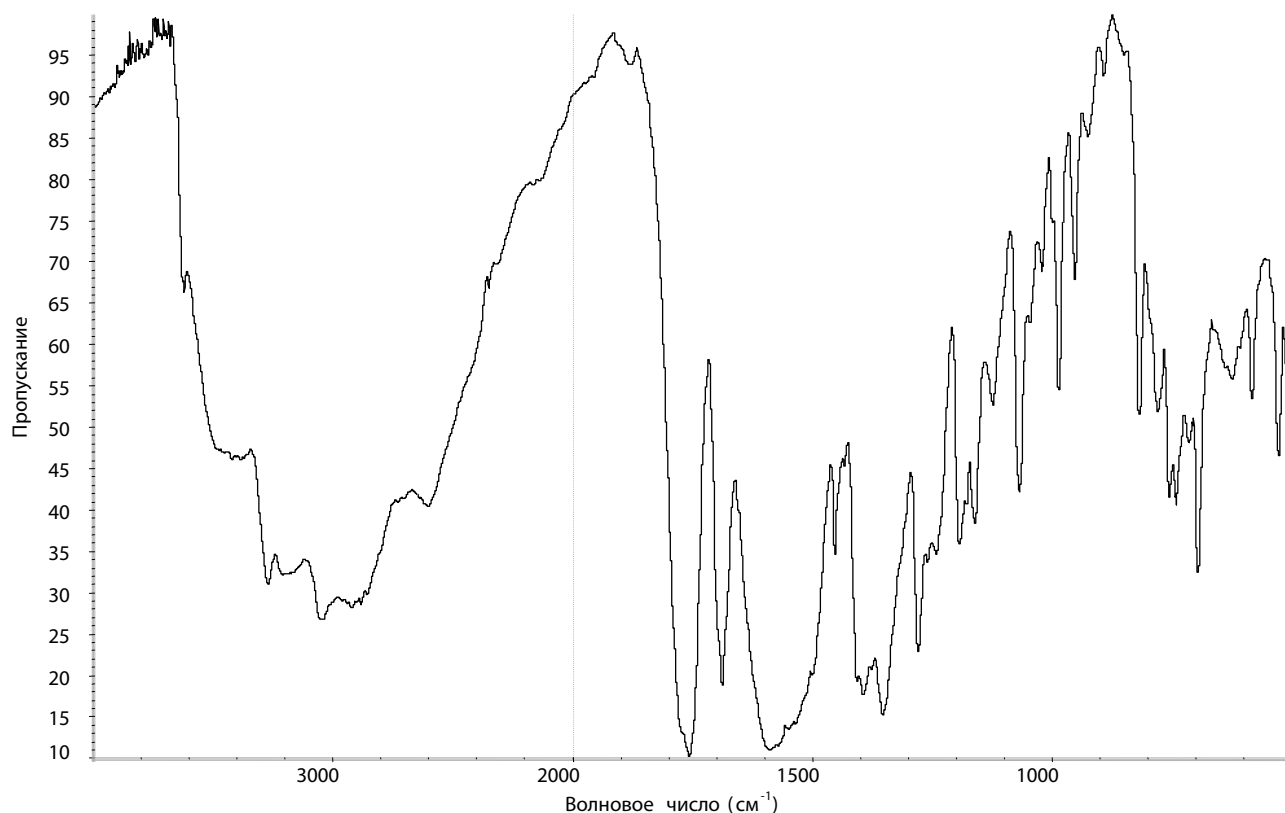


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цефалексина моногидрата.

рода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Удельное оптическое вращение (2.2.7).** От +149 до +158 в пересчете на безводное вещество. 0,125 г испытуемого образца растворяют во *фталатном* буферном растворе *pH* 4,4 *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг *D*-фенилглицина *P* растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 10,0 мг ФСО кислоты 7-аминодезацетоксицефалоспоровой растворяют в фосфатном буферном растворе *pH* 7,0 *P5* и доводят подвижной фазой А до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл раствора сравнения (а) и 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (d).** 10 мг диметилформамида *P* и 10 мг диметилацетамида *P* растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (е).** 1,0 мл раствора сравнения (с) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (f).** 10 мг ФСО цефотаксима натриевой соли растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой А до объема 100 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза:
- подвижная фаза А: фосфатный буферный раствор *pH* 5,0 *P*;
- подвижная фаза В: метанол *P2*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—1	98	2
1—20	98 → 70	2 → 30
20—23	70 → 98	30 → 2
23—30	98	2

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (с), (d), (е) и (f).

Пригодность хроматографической системы:

– разрешение: не менее 2,0 между пиком примеси А и пиком примеси В на хроматограмме раствора сравнения (с) и не менее 1,5 между пиком цефалексина и пиком цефотаксима на хроматограмме раствора сравнения (f).

*Предельное содержание примесей:*

– примесь В (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь второго пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– любая другая примесь (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси В, не должна превышать площадь первого пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей (не более 3,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь первого пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики диметилформаида и диметилацетаида и пики с площадью менее площади второго пика на хроматограмме раствора сравнения (е) (0,05 %).

**N,N-Диметиланилин** (2.4.26, метод В). Не более 0,002 % (20 ppm).

**Вода** (2.5.12). От 4,0 % до 8,0 %. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цефалексин моногидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 2 проводят из разведения 1:10. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к цефалексину моногидрату штаммов микроорганизмов из разведения 1:50.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 50,0 мг ФСО цефалексина моногидрата растворяют в воде Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 10 мг ФСО цефрадина растворяют в 20 мл раствора сравнения (а) и доводят водой Р до объема 100 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем окта-*

*децилсилильным* для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: метанол Р — ацетонитрил Р — раствор 13,6 г/л калия дигидрофосфата Р — вода Р (2:5:10:83, об/об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

*Пригодность хроматографической системы:* раствора сравнения (b):

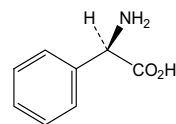
– разрешение: не менее 4,0 между пиками цефалексина и цефрадина.

Содержание цефалексина моногидрата рассчитывают в процентах.

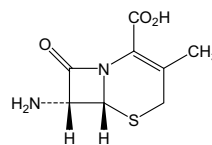
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

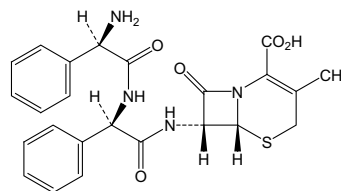
## ПРИМЕСИ



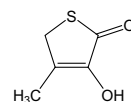
А. (2R)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин).



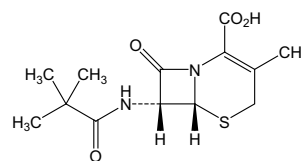
В. (6R,7R)-7-Амино-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (7-аминодезацетоксифефалоспоровая кислота, 7-АДЦК).



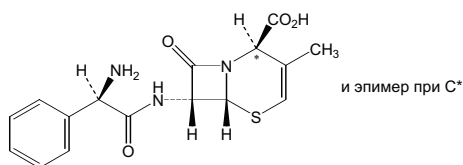
С. (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



Д. 3-Гидрокси-4-метилтиофен-2(5H)-он.



Е. (6R,7R)-7-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (7-АДЦК пиваламид).

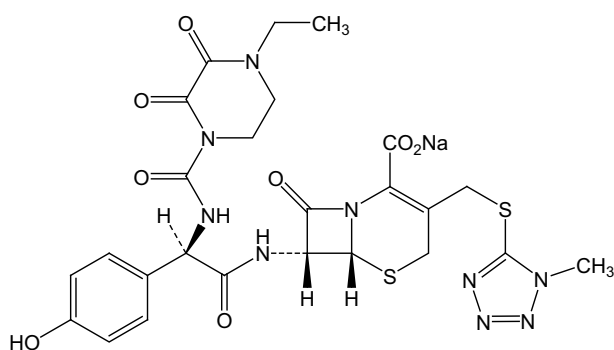


Ф. (2*R*,6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоновая кислота (дельта-2-цефалексин).

## ЦЕФОПЕРАЗОН НАТРИЯ

*Cefoperazonum natricum*

### CEFOPERAZONE SODIUM



$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$

М.м. 668

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цефоперазон натрия содержит не менее 95,0% и не более 102,0% натрия (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-[[[4-этил-2,3-диоксопиперазин-1-ил]карбонил]амино]-2-(4-гидрок-сифенил)ацетил]амино]-3-[[[1-метил-1*H*-тетразол-5-ил]сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, растворим в метаноле, малорастворим в 96 % спирте.

В кристаллической форме обладает полиморфизмом (5.9).

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* растворяют в метаноле *P*, выпаривают досуха и используют сухой остаток для получения спектра.

*Сравнение:* ФСО цефоперазона натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Просматривают хроматограммы, полученные в разделе «Количественное определение». Основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (а) по времени удерживания и величине

соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

**С.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,15 при 430 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,5. 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл раствора этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор (а).* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (б).* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 25,0 мг ФСО цефоперазона дигидрата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 5,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь из 884 объемов воды *P*, 110 объемов ацетонитрила *P*, 3,5 объемов раствора 60 г/л кислоты уксусной *P*, 2,5 объемов раствора, приготовленного следующим образом: 14 мл триэтиламина *P* и 5,7 мл кислоты уксусной ледяной *P* доводят водой *P* до объема 100 мл;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (а) и (б).

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания цефоперазона.

*Время удерживания:* цефоперазон — около 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

– число теоретических тарелок: не менее 5000 для основного пика; при необходимости



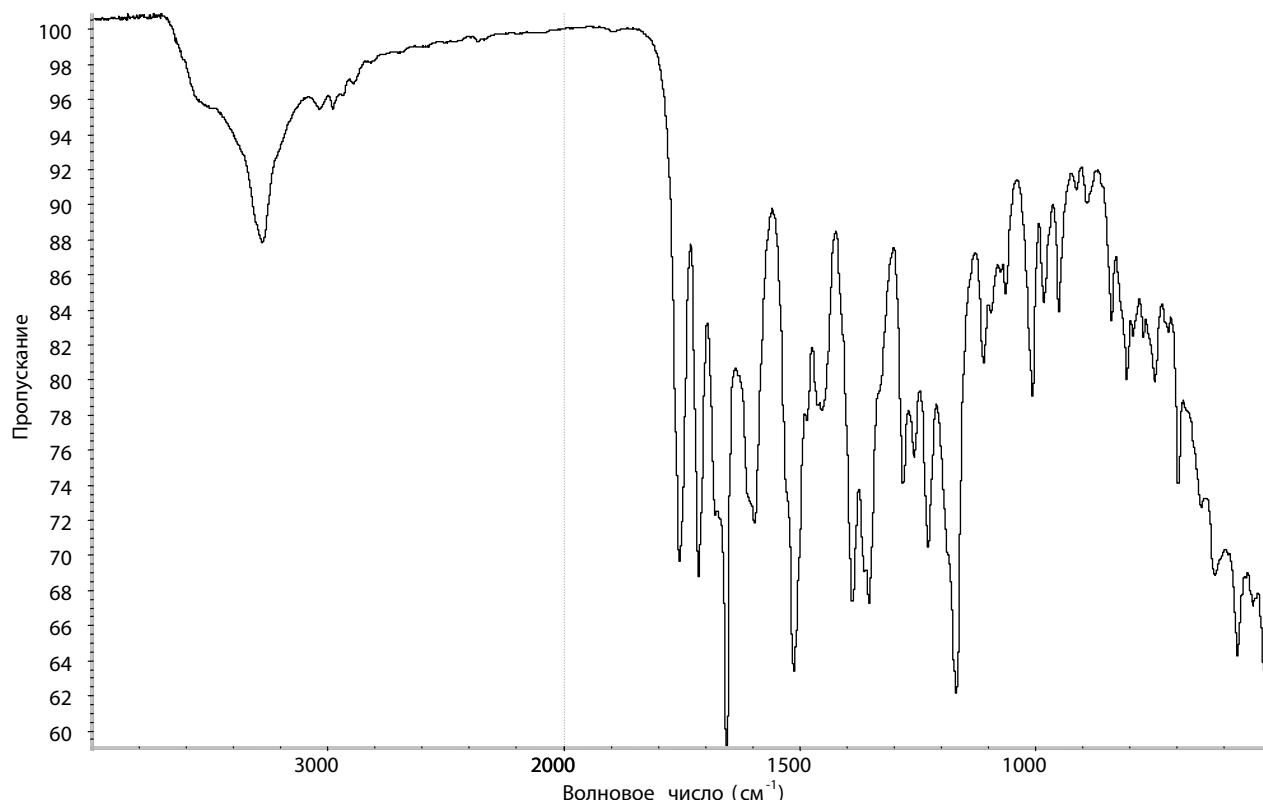


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цефоперазона натрия.

изменяют концентрацию *ацетонитрила Р* в подвижной фазе;

– *фактор асимметрии*: не более 1,6 для основного пика; при необходимости изменяют концентрацию *ацетонитрила Р* в подвижной фазе.

*Предельное содержание примесей*:

– *любая примесь* (не более 1,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 4,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 4,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора (b) не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,1%).

**Ацетон** (2.4.24, система В). Не более 2,0%.

*Исходный раствор испытуемого образца*. 0,500 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор остаточного растворителя*. 0,350 г *ацетона Р* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 100,0 мл.

Готовят 4 флакона как указано в таблице ниже:

№ флакона	Исходный раствор испытуемого образца, мл	Раствор остаточного растворителя, мл	<i>Вода Р</i> , мл
1	1,0	0	4,0
2	1,0	1,0	3,0
3	1,0	2,0	2,0
4	1,0	3,0	1,0

Могут быть использованы следующие условия проведения паровфазного анализа:

– *время уравнивания*: 15 мин;  
– *температура линии подачи газовой пробы*: 110°C;  
– *температура колонки*: 40°C в течение 10 мин.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,0005% (5 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) *Р*.

**Вода** (2.5.12). Не более 5,0%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,20 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Пирогенность** (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиrogenным. Тест-доза — 10 мг испытуемого образца в 1 мл *воды для инъекций Р* на 1 кг массы тела кролика.

Испытание «Пирогенность» проводят в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

**# Стерильность** (2.6.1) Испытуемый образец в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

**# Аномальная токсичность** (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-доза — 20 мг испытуемого образца в 0,5 мл воды для инъекций *Р*, внутривенно. Срок наблюдения — 48 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 20 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

– **относительное стандартное отклонение:** не более 1,0% для площади пика цефоперазона при шести повторных вводах пробы.

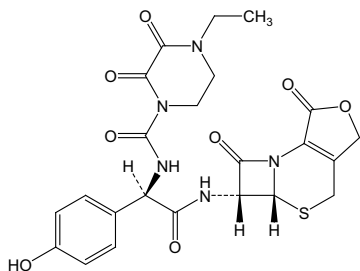
Содержание цефоперазона натрия рассчитывают в процентах, умножая процентное содержание цефоперазона на 1,034.

#### ХРАНИЕНИЕ

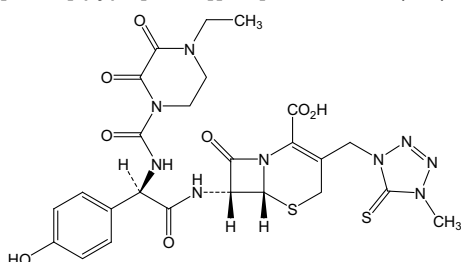
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

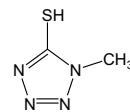
#### ПРИМЕСИ



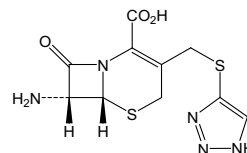
**A.** (5aR,6R)-6-[(2R)-2-[(4-Этил-2,3-диоксиперазин-1-ил)карбонил]амино]-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-5а,6-дигидро-3Н,7Н-азето[2,1-Ь]фуоро[3,4-Д][1,3]тиазин-1,7(4Н)-дион.



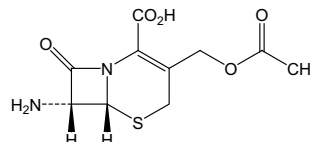
**B.** (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-[(4-Этил-2,3-диоксиперазин-1-ил)карбонил]амино]-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-[(4-метил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-тетразол-1-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



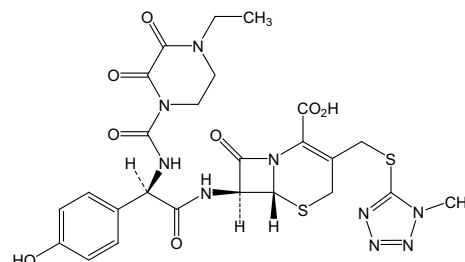
**C.** 1-Метил-1Н-тетразол-5-тиол.



**D.** (6R,7R)-7-Амино-8-оксо-3-[(1Н-1,2,3-тиазол-4-илсульфанил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (7-ТАЦК).



**E.** (6R,7R)-3-[(Ацетокси)метил]-7-амино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (7-АЦК).

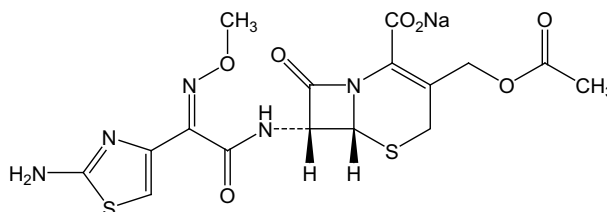


**F.** (6R,7S)-7-[[[(2R)-2-[(4-Этил-2,3-диоксиперазин-1-ил)карбонил]амино]-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-[(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

#### ЦЕФОТАКСИМ НАТРИЯ

*Cefotaximum natrium*

**CEFOTAXIME SODIUM**



**C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>**

**М.м. 477,4**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цефотаксим натрия содержит не менее 96,0% и не более 102,0% натрия (6R,7R)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[[(2Z)-2-(2-аминотиазол-

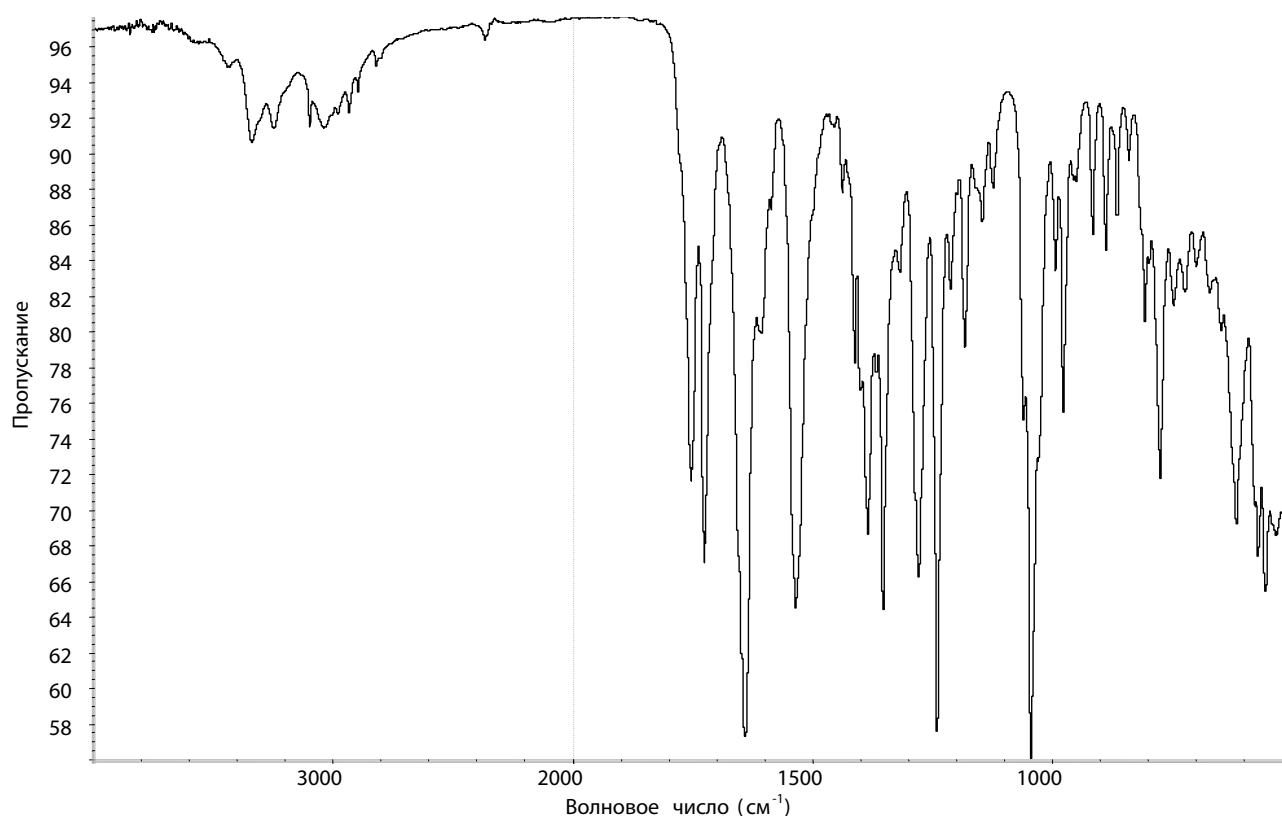


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цефотаксима натрия.

4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый порошок. Гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, умеренно растворим в метаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО цефотаксима натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным. К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл кислоты уксусной ледяной *P* и немедленно проводят испытание. Полученный раствор должен быть прозрачным.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,5. Измеряют pH раствора *S*.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +58,0 до +64,0 в пересчете на безводное вещество.

0,100 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Не более 0,40 при 430 нм. Измеряют оптическую плотность раствора *S*.

**Удельный показатель поглощения** (2.2.25). От 360 до 390 в максимуме при 235 нм в пересчете на безводное вещество. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до 100,0 мл.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор А.* Подвижная фаза В — подвижная фаза А (14:86, об/об).

*Испытуемый раствор.* 40,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 8,0 мг ФСО цефотаксима кислоты растворяют в растворе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (с).* К 4,0 мл испытуемого раствора прибавляют 1,0 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, нагревают при температуре 40°C в течение 2 ч и прибавляют 5,0 мл фосфатного буферного раствора pH 6,6 *P* и 1,0 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*.

**Раствор сравнения (d).** 4 мг ФСО цефотаксима для идентификации пиков (содержит примеси А, В, С, Е и F) растворяют в 5 мл раствора А.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30°C;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 7,1 г/л *динатрия гидрофосфата Р*, доведенный до рН 6,25 *кислотой фосфорной Р*;

– подвижная фаза В: *метанол Р*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—7	86	14
7—9	86 → 82	14 → 18
9—16	82	18
16—45	82 → 60	18 → 40
45—50	60	40
50—55	60 → 86	40 → 14
55—60	86	14

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 235 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c) и (d).

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей А, В, С, Е и F; используя хроматограмму раствора сравнения (d) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО цефотаксима для идентификации пиков.

**Относительное удерживание** (по отношению к цефотаксиму; время удерживания — около 13 мин): примесь В — около 0,3; примесь А — около 0,5; примесь Е — около 0,6; примесь С — около 1,9; примесь D — около 2,3; примесь F — около 2,4; примесь G — около 3,1.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (c):

– разрешение: не менее 3,5 между пиками примеси Е и цефотаксима;

– фактор асимметрии: не более 2,0 для пика цефотаксима.

**Предельное содержание примесей:**

– примеси А, В, С, D, Е, F (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D, Е и F, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– любая другая примесь (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора пло-

щадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, Е и F, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Этанол** (2.4.24, система А). Не более 1,0%.

**N,N-диметиланилин** (2.4.26, метод В). Не более 0,002% (20 ppm).

**2-Этилгексановая кислота** (2.4.28). Не более 0,5% (м/м).

**Вода** (2.5.12). Не более 3,0%. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,05 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Пирогенность** (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиогенным. Тест-доза — 50 мг испытуемого образца в 1 мл воды для инъекций Р на 1,0 кг массы тела кролика.

Испытание «Пирогенность» проводят в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

**# Стерильность** (2.6.1). Цефотаксим натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

**# Аномальная токсичность** (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-доза — 40 мг испытуемого образца в 0,5 мл воды для инъекций Р, внутривенно. Срок наблюдения — 48 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание цефотаксима натрия рассчитывают в процентах умножая процентное содержание цефотаксима на 1,048.

## ХРАНЕНИЕ

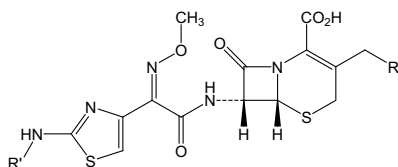
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

# ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F.*

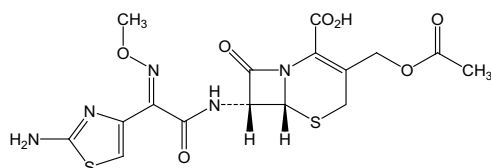
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): G.



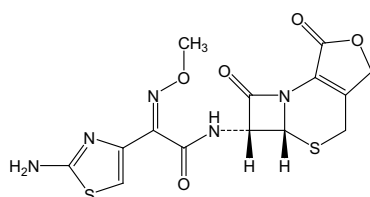
A. R = R' = H: (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-метоксиимино)ацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (дезацетоксицефотаксим).

B. R=OH, R'=H: (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-метоксиимино)ацетил]амино]-3-(гидроксиметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (дезацетилцефотаксим).

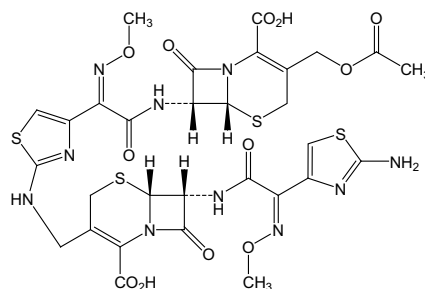
C. R=O-CO-CH<sub>3</sub>, R'=CHO: (6R,7R)-3-[(Ацетилокси)метил]-7-[[[(2Z)-2-(формиламино)тиазол-4-ил]-2(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (N-формилцефотаксим).



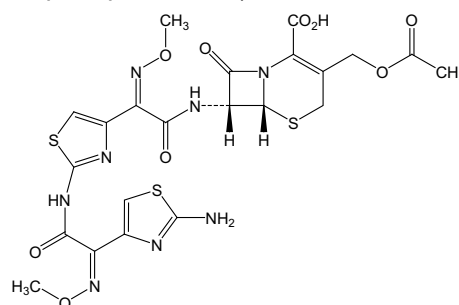
D. (6R,7R)-3-[(Ацетилокси)метил]-7-[[[(2E)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (E-цефотаксим).



E. (5aR,6R)-6-[[[(2Z)-2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-метоксиимино)ацетил]амино]-5а,6-дигидро-3H,7H-азето[2,1-b]фуоро[3,4-d][1,3]тиазин-1,7(4H)-дион (дезацетилцефотаксима лактон).



F. (6R,7R)-3-[(Ацетилокси)метил]-7-[[[(2Z)-2-[2-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-ил]метил]амино]тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (димер цефотаксима).

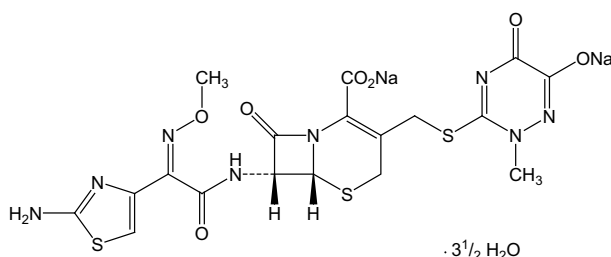


G. (6R,7R)-3-[(Ацетилокси)метил]-7-[[[(2Z)-2-[2-[[[(2Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (АТА цефотаксим).

## ЦЕФТРИАКСОН НАТРИЯ

*Ceftriaxonum natricum*

**CEFTRIAZONE SODIUM**



**C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> · 3 1/2 H<sub>2</sub>O**

**М.м. 662**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цефтриаксон натрия содержит не менее 96,0% и не более 102,0% динатрия (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)(метоксиимино)-ацетил]амино]-3-[[[(2-метил-6-оксидо-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-тиазин-3-ил)сульфанил]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

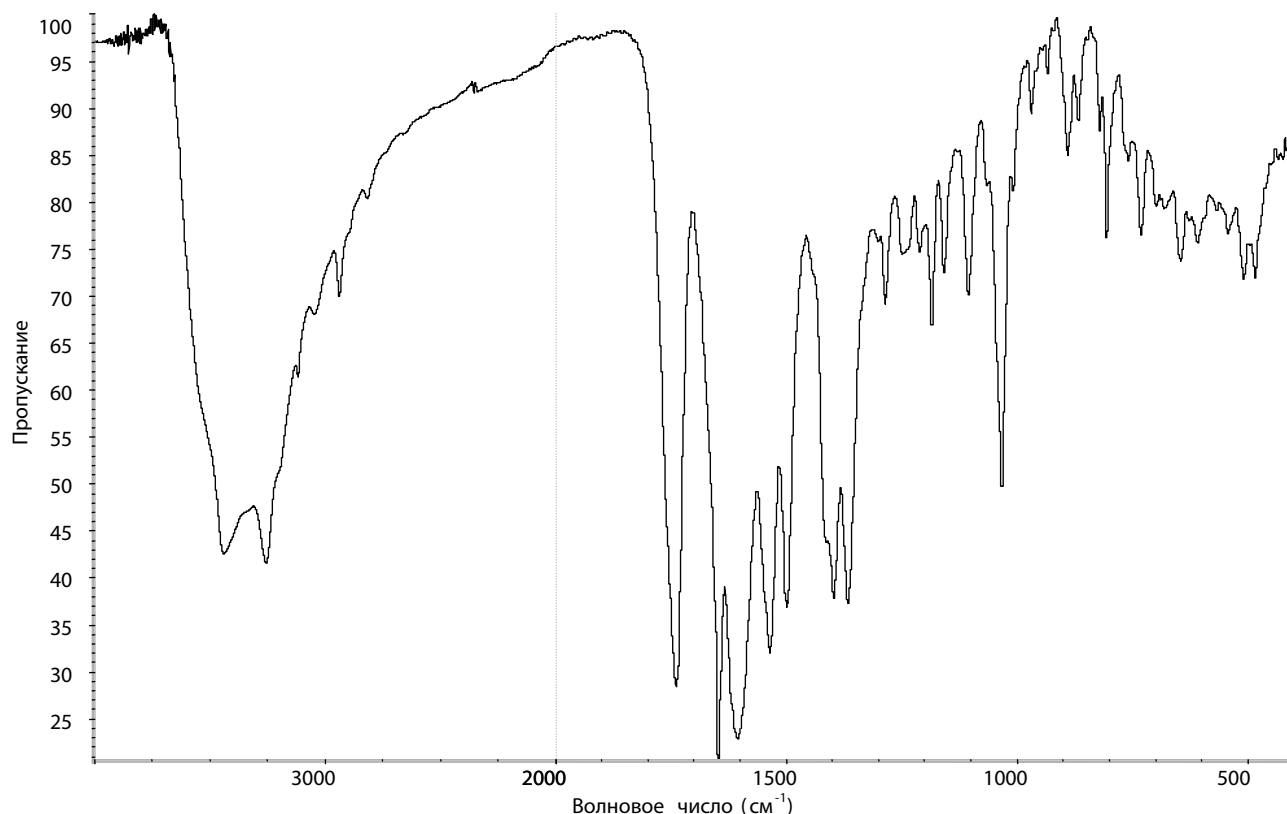


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цефтриаксона натрия в дисках с калия бромидом Р.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Почти белый или желтоватый кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен.

Легкорастворим в воде, умеренно растворим в метаноле, очень мало растворим в этаноле.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО цефтриаксона натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,40 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

**Раствор S1.** 2 мл раствора S доводят водой Р до объема 20 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2). Окраска раствора S1 должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>5</sub> или BY(КЖ)<sub>5</sub>.

**pH** (2.2.3). От 6,0 до 8,0. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -155 до -170 в пересчете на безводное веще-

ство. 0,250 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 30,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 30,0 мг ФСО цефтриаксона натрия растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 5,0 мг ФСО цефтриаксона натрия и 5,0 мг ФСО цефтриаксона примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 2,0 г тетрадециламмония бромида Р и 2,0 г тетрагептиламмония бромида Р растворяют в смеси из 440 мл воды Р, 55 мл 0,067 М фосфатного буферного раствора pH 7,0 Р, 5,0 мл цитратного буферного раствора pH 5,0 (20,17 г лимонной кислоты Р растворяют в 800 мл воды Р, доводят до pH 5,0 раствором натрия гидроксида концентрированным Р и разводят водой Р до объема 1000,0 мл) и 500 мл ацетонитрила Р;

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (c);
- время хроматографирования: 2-кратное время удерживания цефтриаксона.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 3,0 между пиками цефтриаксона и примеси А.

*Предельное содержание примесей:*

- любая примесь (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

- сумма примесей (не более 4,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0,1%).

**N,N-Диметиланилин** (2.4.26, метод В). Не более 0,002% (20 ppm).

**2-Этилгексановая кислота** (2.4.28). Не более 0,8% (м/м).

**Вода** (2.5.12). Не менее 8,0% и не более 11,0%. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Менее 0,08 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

**# Пирогенность** (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиогенным. Тест-доза — 40 мг испытуемого образца в 1 мл воды для инъекций Р на 1,0 кг массы тела кролика.

Испытание «Пирогенность» проводят в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

**# Стерильность** (2.6.1). Цефтриаксон натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

**# Аномальная токсичность** (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-доза — 30 мг испытуемого образца в 0,5 мл воды для инъекций Р, внутривенно. Срок наблюдения — 48 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Объем вводимой пробы: 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

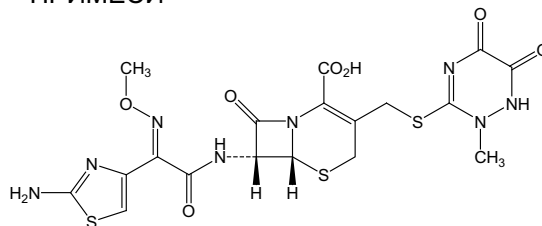
Содержание цефтриаксона натрия рассчитывают в процентах, учитывая содержание  $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$  в ФСО цефтриаксона натрия.

#### ХРАНЕНИЕ

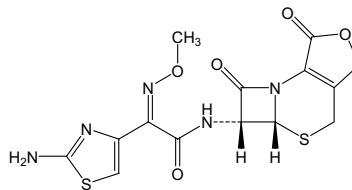
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Стерильная субстанция — в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

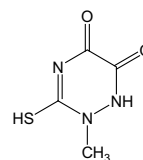
#### ПРИМЕСИ



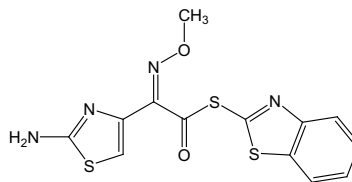
**А. (6R,7R)-7-[[[(2E)-(2-Аминотиазол-4-ил)(метоксиимино)ацетил]амино]-3-[[[(2-метил-5,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (E-изомер).**



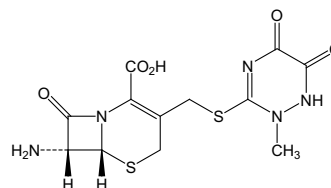
**В. (5aR,6R)-6-[[[(2Z)-(2-Аминотиазол-4-ил)(метоксиимино)ацетил]амино]-5а,6-дигидро-3H,7H-азето[2,1-b]фуру[3,4-d][1,3]-тиазин-1,7(4H)-дион.**



**С. 2-Метил-3-сульфанил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-5,6-дион.**



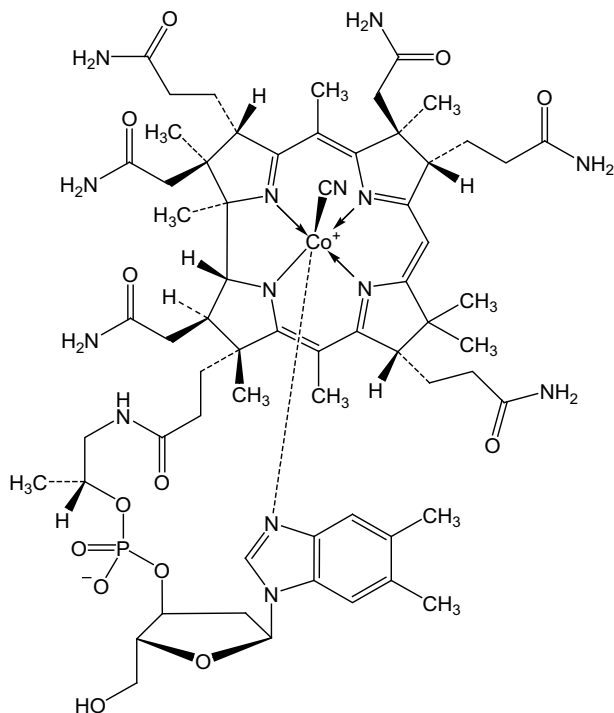
**Д. S-Бензотиазол-2-ил-(2Z)-(2-аминотиазол-4-ил)(метоксиимино)тиоацетат.**



**Е. (6R,7R)-7-Амино-3-[[[(2-метил-5,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.**

**ЦИАНОКОБАЛАМИН (# ВИТАМИН В<sub>12</sub>)**

Cyanocobalaminum

**CYANOCOBALAMIN** $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ 

М.м. 1355

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Цианокобаламин содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % α-(5,6-диметилбензимидазол-1-ил)кобамида цианида в пересчете на сухое вещество.

Требования данной статьи применяются к цианокобаламину, получаемому путем ферментации.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Темно-красный кристаллический порошок или темно-красные кристаллы. Безводная субстанция очень гигроскопична.

Умеренно растворим в воде и в 96 % этаноле, практически нерастворим в ацетоне.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

*Испытуемый раствор.* 2,5 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Диапазон длин волн:* от 260 нм до 610 нм.

*Максимумы поглощения:* при 278 нм, при 361 нм, а также в диапазоне от 547 нм до 559 нм.

*Отношение оптических плотностей:*

–  $A_{361}/A_{547-559}$  — от 3,15 до 3,45;

–  $A_{361}/A_{278}$  — от 5,4 до 5,7.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытания проводят с защитой от света.*

*Испытуемый раствор.* 2 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл смеси 96 % спирт *P* — вода *P* (1:1, об/об).

*Раствор сравнения.* 2 мг ФСО цианокобаламина растворяют в 1 мл смеси 96 % спирт *P* — вода *P* (1:1, об/об).

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака разведенный *P1* — метанол *P* — метилхлорид *P* (9:30:45, об/об/об) (камеру не насыщают парами подвижной фазы).

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 12 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают при дневном свете.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**ИСПЫТАНИЯ**

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. *Используют в течение 1 ч.*

*Раствор сравнения (а).* 3,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. *Используют в течение 1 ч.*

*Раствор сравнения (b).* 5,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. *Используют в течение 1 ч.*

*Раствор сравнения (с).* 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*, при необходимости нагревая. Охлаждают, прибавляют 5 мл раствора 1,0 г/л хлорамина *P* и 0,5 мл 0,05 *M* хлористоводородной кислоты, доводят водой *P* до объема 25,0 мл, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10 мл и используют немедленно.

*Условия хроматографирования:*

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь из 26,5 объемов метанола *P* и 73,5 объемов раствора 10 г/л динатрия гидрофосфата *P*, доведенного до pH 3,5 кислотой фосфорной *P* (раствор годен в течение 2 дней);

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 361 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания цианокобаламина.

*Пригодность хроматографической системы:*



– на хроматограмме раствора сравнения (с) должны обнаруживаться два основных пика;  
 – *разрешение*: не менее 2,5 между двумя основными пиками на хроматограмме раствора (с);  
 – *отношение сигнал/шум*: не менее 5 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

*Предельное содержание примесей*:

– *сумма примесей* (не более 3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 12,0 %. 20,00 мг испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 105°C в течение 2 ч.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цианокобаламин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

25,00 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при 361 нм.

Содержание  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$  рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 207.

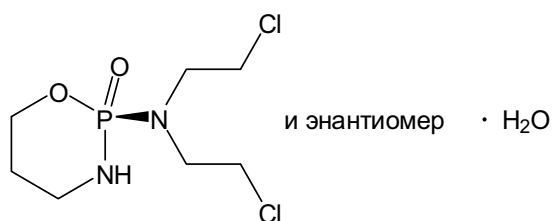
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ЦИКЛОФОСФАМИД

*Cyclophosphamidum*

**CYCLOPHOSPHAMIDE**



$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

М.м. 279,1

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Циклофосфамид содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % (2*RS*)-*N,N*-бис(2-хлорэтил)-тетрагидро-2*H*-1,3,2-оксазафосфорин-2-амин-2-оксида в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация*: В.

*Вторая идентификация*: А, С, D.

**А.** Определяют температуру плавления (2.2.14) испытуемого образца. Смешивают равные количества испытуемого образца и ФСО циклофосфамида и определяют температуру плавления полученной смеси. Разница между полученными значениями температуры плавления (около 51°C) не должна превышать 2°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение*: ФСО циклофосфамида.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Д.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P* и прибавляют 5 мл раствора серебра нитрата *P1*. Раствор прозрачный. При кипячении образуется белый осадок, растворимый в растворе аммиака концентрированном *P* и выпадающий снова при прибавлении кислоты азотной разведенной *P*.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). От 4,0 до 6,0. Измеряют pH раствора S непосредственно после приготовления.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор (a).* 0,10 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Испытуемый раствор (b).* 1 мл испытуемого раствора (a) доводят 96 % спиртом *P* до объема 10 мл.

*Раствор сравнения (a).* 10 мг ФСО циклофосфамида растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (b).* 0,1 мл испытуемого раствора (a) доводят 96 % спиртом *P* до объема 10 мл.

*Пластика*: ТСХ пластинка со слоем силикагеля G *P*.

**Подвижная фаза:** кислота муравьиная безводная *P* — ацетон *P* — вода *P* — метилэтилкетон *P* (2:4:12:80, об/об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** в потоке теплого воздуха и нагревают при температуре 110°C в течение 10 мин.

**Обработка хлором:** на дно хроматографической камеры помещают выпарительную чашку, содержащую смесь из равных объемов кислоты хлористоводородной *P* и раствора 50 г/л калия перманганата *P*. Горячую пластинку выдерживают закрытой камере в парах хлора в течение 2 мин. Затем пластинку обрабатывают струей холодного воздуха до удаления избытка хлора; при этом пластинка ниже точек нанесения растворов не должна окрашиваться в синий цвет от прибавления капли раствора калия йодида и крахмала *P* (допускается появление только очень незначительного бледно-синего окрашивания). Необходимо избегать длительной обработки холодным воздухом.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором калия йодида и крахмала *P* и выдерживают в течение 5 мин.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пятна на линии старта.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,033% (330 ppm). 0,15 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Свежеприготовленный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Фосфаты** (2.4.11). Не более 0,01% (100 ppm). 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на фосфаты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не менее 6,0% и не более 7,0%. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

**# Пирогенность** (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, испытуемый образец должен быть апиrogenным. Тест-доза — 50 мг испытуемого образца в 4 мл раствора 9 г/л натрия хлорида *P* на 1,0 кг массы тела кролика за 60 с. Срок наблюдения — 72 ч.

**# Стерильность** (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры стерилизации, испытуемый образец должен выдерживать испытание на стерильность методом мембранной фильтрации.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 50 мл раствора 1 г/л натрия гидроксида *P* в этиленгликоле *P* и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают, холодильник промывают 25 мл воды *P*, прибавляют 75 мл 2-пропанола *P*, 15 мл кислоты азотной разведенной *P*, 10,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 2,0 мл раствора железа (III) аммония сульфата *P*2 и титруют 0,1 М раствором тиоцианата.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 13,05 мг  $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ .

## ЦИНКА ОКСИД

*Zinci oxidum*

**ZINC OXIDE**

**ZnO**

**М.м. 81,4**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цинка оксид содержит не менее 99,0% и не более 100,5% ZnO в пересчете на прокаленное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Мягкий белый или бледновато-желтовато-белый аморфный порошок, не содержащий твердых частиц. # Поглощает из воздуха диоксид углерода.

Практически нерастворим в воде и 96% спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах, # в уксусной кислоте, в растворах гидроксидов щелочных металлов.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец желтеет при сильном нагревании. Желтая окраска исчезает при охлаждении.

**В.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 1,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 5 мл. Полученный раствор дает реакцию на цинк (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Щелочность.** 1,0 г испытуемого образца встряхивают с 10 мл кипящей воды *P*, прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P* и филь-

трукт. Если фильтрат окрашен в красный цвет, то при прибавлении не более 0,3 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной окраска фильтрата должна измениться.

**Карбонаты и вещества, нерастворимые в кислотах.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в 15 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р. При растворении не должно выделяться пузырьков газа. Полученный раствор по степени мутности не должен превышать эталон II (2.2.1) и должен быть бесцветным (2.2.2, метод II).

**Мышьяк** (2.4.2, метод А). Не более 0,0005 % (5 ppm). Определение проводят из 0,2 г испытуемого образца.

**Кадмий.** Не более 0,001 % (10,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 2).

**Испытуемый раствор.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в 14 мл смеси из равных объемов воды Р и кислоты азотной, свободной от кадмия и свинца, Р, кипятят в течение 1 мин, охлаждают и доводят водой Р до объема 100,0 мл.

**Растворы сравнения.** Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора кадмия (0,1 % Cd) Р 3,5 % (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от кадмия и свинца, Р.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения кадмия.

**Длина волны:** 228,8 нм.

**Генератор атомного пара:** воздушно-ацетиленовое или воздушно-пропановое пламя.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,02 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо. Используют 0,5 мл кислоты тиогликолевой Р.

**Свинец.** Не более 0,005 % (50,0 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 2).

**Испытуемый раствор.** 5,0 г испытуемого образца растворяют в 24 мл смеси из равных объемов воды Р и кислоты азотной, свободной от кадмия и свинца, Р, кипятят в течение 1 мин, охлаждают и доводят водой Р до объема 100,0 мл.

**Растворы сравнения.** Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора свинца (0,1 % Pb) Р 3,5 % (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от кадмия и свинца, Р.

**Источник излучения:** лампа с полым катодом для определения свинца.

**Длина волны:** 283,3 нм или 217,0 нм (в зависимости от оборудования).

**Генератор атомного пара:** воздушно-ацетиленовое пламя.

**Потеря в массе при прокаливании.** Не более 1,0 %. 1,00 г испытуемого образца прокаливают при температуре (500±50)°С до постоянной массы.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цинка оксид в условиях испытания обладает антимикробным действием. При посеве на питательные среды № 3 и № 8 используют метод мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты уксусной разведенной Р и проводят комплексометрическое определение цинка (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 8,14 мг ZnO.

#### # ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

## ЦИНКА СУЛЬФАТ ГЕКСАГИДРАТ

*Zinci sulfas hexahydricus*

### ZINC SULPHATE HEXAHYDRATE

$\text{ZnSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

М.м. 269,5

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цинка сульфат гексагидрат содержит не менее 99,0 % и не более 104,0 %  $\text{ZnSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные прозрачные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции на сульфаты (2.3.1).

**В.** Раствор S дает реакцию на цинк (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец выдерживает требования раздела «Количественное определение» по количественному содержанию  $\text{ZnSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 4,4 до 5,6. Измеряют pH раствора S.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,03 % (300 ppm). 3,3 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,01 % (100 ppm). 2 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо. Используют 0,5 мл *кислоты тиогликолевой Р*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цинка сульфат гексагидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят с коррекцией значения pH раствора до нейтрального.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *кислоты уксусной разведенной Р* и проводят комплексометрическое определение цинка (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 26,95 мг  $\text{ZnSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом воздухонепроницаемом контейнере.

### ЦИНКА СУЛЬФАТ ГЕПТАГИДРАТ

*Zinci sulfas heptahydricus*

**ZINC SULPHATE HEPTAHYDRATE**

$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

**М.м. 287,5**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цинка сульфат гептагидрат содержит не менее 99,0 % и не более 104,0 %  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные прозрачные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции на сульфаты (2.3.1).

**В.** Раствор S дает реакцию на цинк (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец выдерживает требования раздела «Количественное определение» по количественному содержанию  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 4,4 до 5,6. Измеряют pH раствора S.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,03 % (300 ppm). 3,3 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,01 % (100 ppm). 2 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо. Используют 0,5 мл *кислоты тиогликолевой Р*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цинка сульфат гептагидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят с коррекцией значения pH раствора до нейтрального.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *кислоты уксусной разведенной Р* и проводят комплексометрическое определение цинка (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 28,75 мг  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом воздухонепроницаемом контейнере.

### ЦИНКА СУЛЬФАТ МОНОГИДРАТ

*Zinci sulfas monohydricus*

**ZINC SULPHATE MONOHYDRATE**

$\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

**М.м. 179,5**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цинка сульфат моногидрат содержит не менее 99,0 % и не более 104,0 %  $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные прозрачные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции на сульфаты (2.3.1).

**В.** Раствор S дает реакцию на цинк (2.3.1).

**С.** Испытуемый образец выдерживает требования раздела «Количественное определение» по количественному содержанию  $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 4,4 до 5,6. Измеряют pH раствора *S*.

**Хлориды** (2.4.4). Не более 0,03 % (300 ppm). 3,3 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,01 % (100 ppm). 2 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо. Используют 0,5 мл кислоты тиогликолевой *P*.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цинка сульфат моногидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят с коррекцией значения pH раствора до нейтрального.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,160 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты уксусной разведенной *P* и проводят комплексометрическое определение цинка (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 17,95 мг  $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

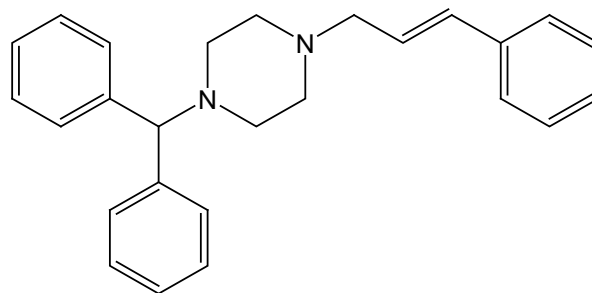
## ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом контейнере.

## ЦИННАРИЗИН

*Cinnarizinum*

**CINNARIZINE**



$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2$

М.м. 368,5

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Циннаризин содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % (E)-1-(дифенилметил)-4-(3-фенилпроп-2-енил)пиперазина в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, растворим в ацетоне, малорастворим в 96 % спирте и в метаноле.

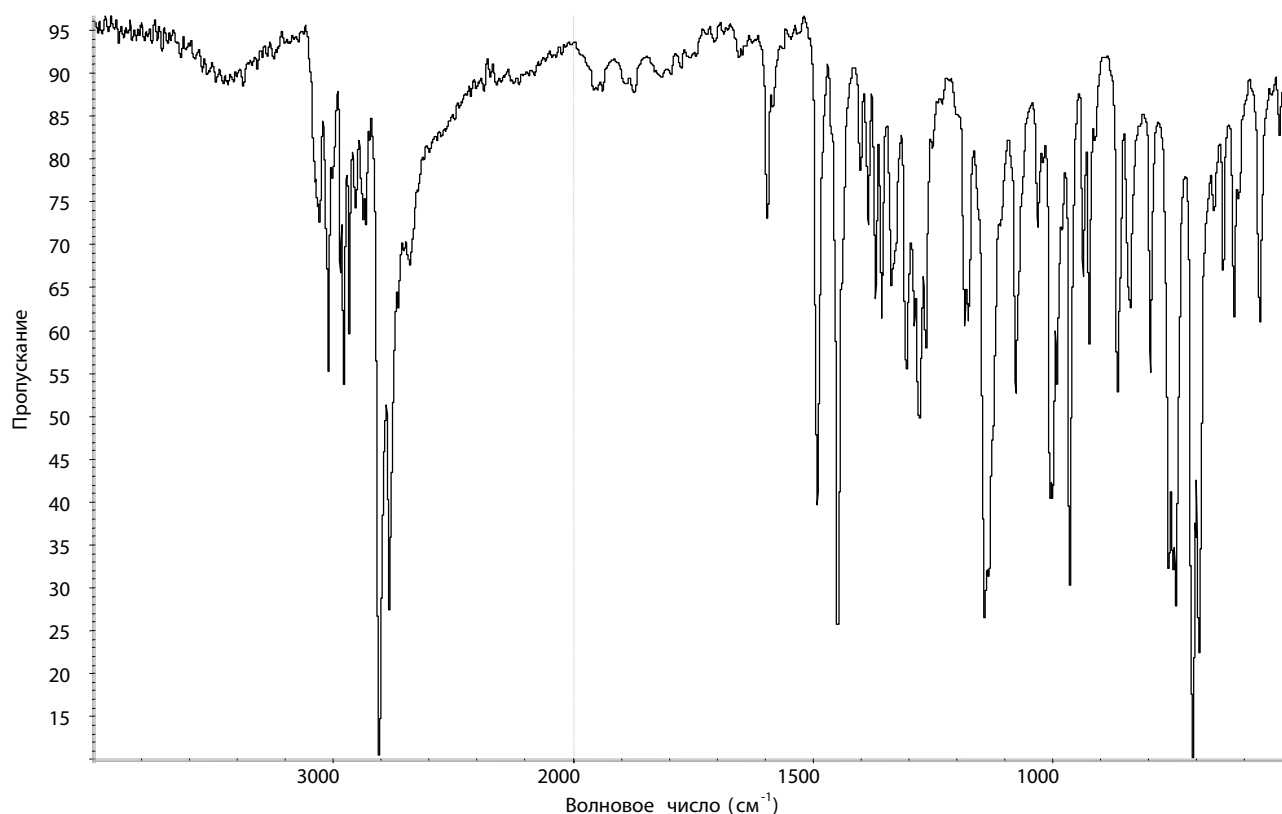


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО циннаризина в дисках с калия бромидом *P*.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация:* А, В.

*Вторая идентификация:* А, С, D

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 118°C до 122°C.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО циннаризина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 10 мг ФСО циннаризина растворяют в метаноле Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 10 мг ФСО циннаризина и 10 мг ФСО флунаризина дигидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного  $F_{254}$  Р.

*Подвижная фаза:* 1 М раствор натрия хлорида Р — метанол Р — ацетон Р (20:30:50, об/об/об) (камеру не насыщают парами подвижной фазы).

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 15 см от линии старта.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (б):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**D.** 0,2 г кислоты лимонной безводной Р растворяют в 10 мл уксусного ангидрида Р при нагревании в водяной бане при температуре 80°C, выдерживают при этой температуре в течение 10 мин и прибавляют около 20 мг испытуемого образца. Появляется красновато-фиолетовое окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в метилхлориде Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>7</sub>.

**Кислотность или щелочность.** 0,5 г испытуемого образца суспендируют в 15 мл

воды Р и кипятят в течение 2 мин. Охлаждают и фильтруют. Фильтрат доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 20 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р. При прибавлении не более 0,25 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание. К оставшимся 10 мл раствора прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного Р. При прибавлении не более 0,25 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 12,5 мг ФСО циннаризина и 15,0 мг ФСО флунаризина дигидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 20,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом Р до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 20,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

– колонка длиной 0,1 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 10 г/л аммония ацетата Р;

– подвижная фаза В: 0,2% (об/об) раствор кислоты уксусной ледяной Р в ацетонитриле Р1.

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—20	75 → 10	25 → 90
20—25	10	90

При необходимости изменяют содержание уксусной кислоты ледяной в подвижной фазе В для получения горизонтальной базовой линии.

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– уравнивание колонки: не менее 30 мин, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (б); 10 мкл метанола Р в качестве контрольного опыта.

*Времена удерживания:* циннаризин — около 11 мин; флунаризин — около 11,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

– *разрешение:* не менее 5,0 между пиками циннаризина и флунаризина, при необходимости изменяют временную программу градиента.

*Предельное содержание примесей:*

– *любая примесь* (не более 0,25%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод В). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси вода Р — ацетон Р (15:85, об/об), прибавляя кислоту хлористоводородную разведенную Р до полного растворения, и доводят смесью вода Р — ацетон Р (15:85, об/об) до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), полученного при разведении эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) Р смесью вода Р — ацетон Р (15:85, об/об).

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60°C в течение 4 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Циннаризин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 50 мл смеси кислота уксусная безводная Р — метилэтилкетон Р (1:7, об/об) и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора нафтолбензеина Р.

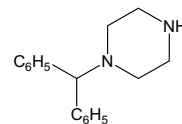
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 18,43 мг  $C_{26}H_{28}N_2$ .

#### ХРАНЕНИЕ

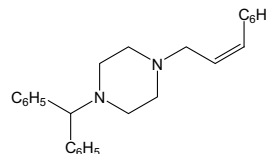
В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

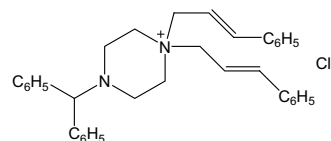
Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.



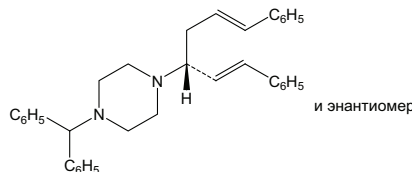
А. 1-(Дифенилметил)пиперазин.



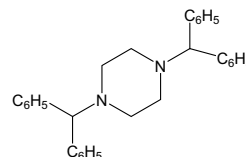
В. (Z)-1-(Дифенилметил)-4-(3-фенилпроп-2-енил)пиперазин.



С. (4-(Дифенилметил)-1,1-бис[(E)-3-фенилпроп-2-енил]пиперазина хлорид.



Д. 1-(Дифенилметил)-4-[(1R,3E)-4-фенил-1-[(E)-2-фенилэтил]бут-3-енил]пиперазин.

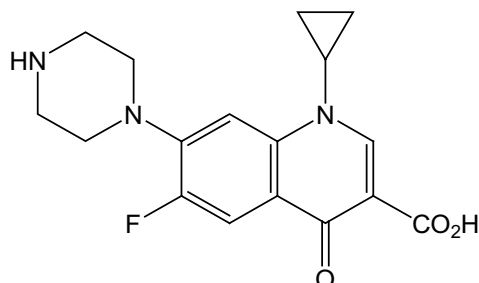


Е. 1,4-Бис(дифенилметил)пиперазин.

## ЦИПРОФЛОКСАЦИН

*Ciprofloxacinum*

**CIPROFLOXACIN**



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$

М.м. 331,4

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ципрофлоксацин содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Почти белый или бледно-желтый кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен.

Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в этаноле и в метилхлориде.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО цiproфлoксaцинa.

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(Ж)<sub>5</sub>.

**Примесь А.** Не более 0,2 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в растворе аммиака разведенном Р1 и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО цiproфлoксaцинa примеси А растворяют в смеси из 0,1 мл раствора аммиака разведенного Р1 и 90 мл воды Р и доводят водой Р до объема 100 мл. 2 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> Р.

*Наносимый объем пробы:* 5 мкл.

Пластику помещают в хроматографическую камеру, на дне которой находится выпарительная чашка с 50 мл раствора аммиака концентрированного Р, камеру закрывают крышкой и выдерживают пластинку в парах аммиака в течение 15 мин. Пластику помещают во вторую хроматографическую камеру с подвижной фазой.

*Подвижная фаза:* ацетонитрил Р — раствор аммиака концентрированный Р — метанол Р — метилхлорид Р (10:20:40:40, об/об/об/об).

*Фронт подвижной фазы:* не менее 3/4 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

*Предельное содержание примесей:*

— *примесь А:* на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее примеси А, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

*Испытуемый раствор.* К 25,0 мг испытуемого образца прибавляют 0,2 мл кислоты фос-

форной разведенной Р, доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл и обрабатывают ультразвуком до получения прозрачного раствора.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 5,0 мл.

*Раствор сравнения (b).* 5 мг ФСО цiproфлoксaцинa для идентификации пиков растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Условия хроматографирования:*

— *колонка* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

— *температура:* 40°C;

— *подвижная фаза:* ацетонитрил Р — раствор 2,45 г/л кислоты фосфорной Р, доведенный до pH 3,0 триэтиламино Р, (13:87, об/об);

— *скорость подвижной фазы:* 1,5 мл/мин;

— *спектрофотометрический детектор,* длина волны 278 нм;

— *объем вводимой пробы:* 50 мкл;

— *время хроматографирования:* 2-кратное время удерживания цiproфлoксaцинa.

*Относительное удерживание* (по отношению к цiproфлoксaцину; время удерживания — около 9 мин): примесь Е — около 0,4; примесь F — около 0,5; примесь В — около 0,6; примесь С — около 0,7; примесь D — около 1,2.

*Идентификация примесей:* для идентификации пиков примесей используют хроматограмму, прилагаемую к ФСО цiproфлoксaцинa для идентификации пиков, и хроматограмму раствора сравнения (b).

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):

— *разрешение:* не менее 1,3 между пиками примеси В и примеси С.

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,7; для примеси С — 0,6; для примеси D — 1,4; для примеси Е — 6,7):

— *примеси В, С, D, Е* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В, С, D и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

— *любая другая примесь* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, С, D и Е, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

— *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).



На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод E). Не более 0,002 % (20 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют в кислоте уксусной разведенной Р, доводят до объема 30 мл этим же растворителем. Прибавляют 2 мл воды Р вместо 2 мл буферного раствора pH 3,5 Р. Полученный фильтрат должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 120 °С.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. Используют платиновый тигель.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ципрофлоксацин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 2 проводят из разведения 1:10. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к ципрофлоксацину штаммов из разведения 1:50.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 80 мл уксусной кислоты ледяной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 33,14 мг  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .

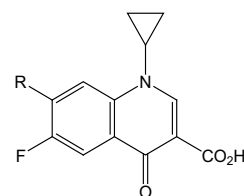
#### ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

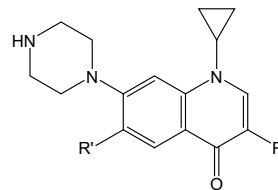
*Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.*

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F.



A. R = Cl: 7-Хлор-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (фторхинолоновая кислота).

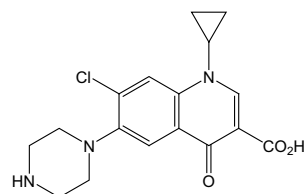
C. R = NH-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>: 7-[(2-Аминоэтил)амино]-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (соединение этилендиамина).



B. R = CO<sub>2</sub>H, R' = H: 1-Циклопропил-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (соединение, не содержащее фтор).

E. R = H, R' = F: 1-Циклопропил-6-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хинолин-4(1H)-он (декарбоксилированное соединение).

F. R = CO<sub>2</sub>H, R' = OH: 1-Циклопропил-6-гидрокси-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

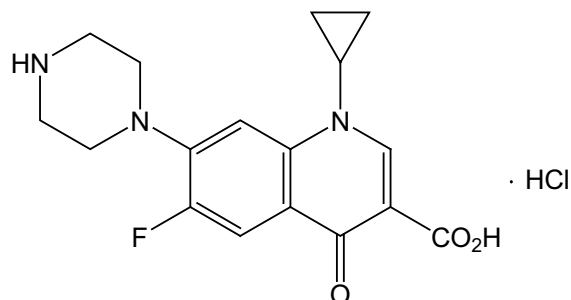


D. 7-Хлор-1-циклопропил-4-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

## ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ГИДРОХЛОРИД

*Ciprofloxacin hydrochloridum*

**CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE**



$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$

М.м. 367,8

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ципрофлоксацина гидрохлорид содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 %

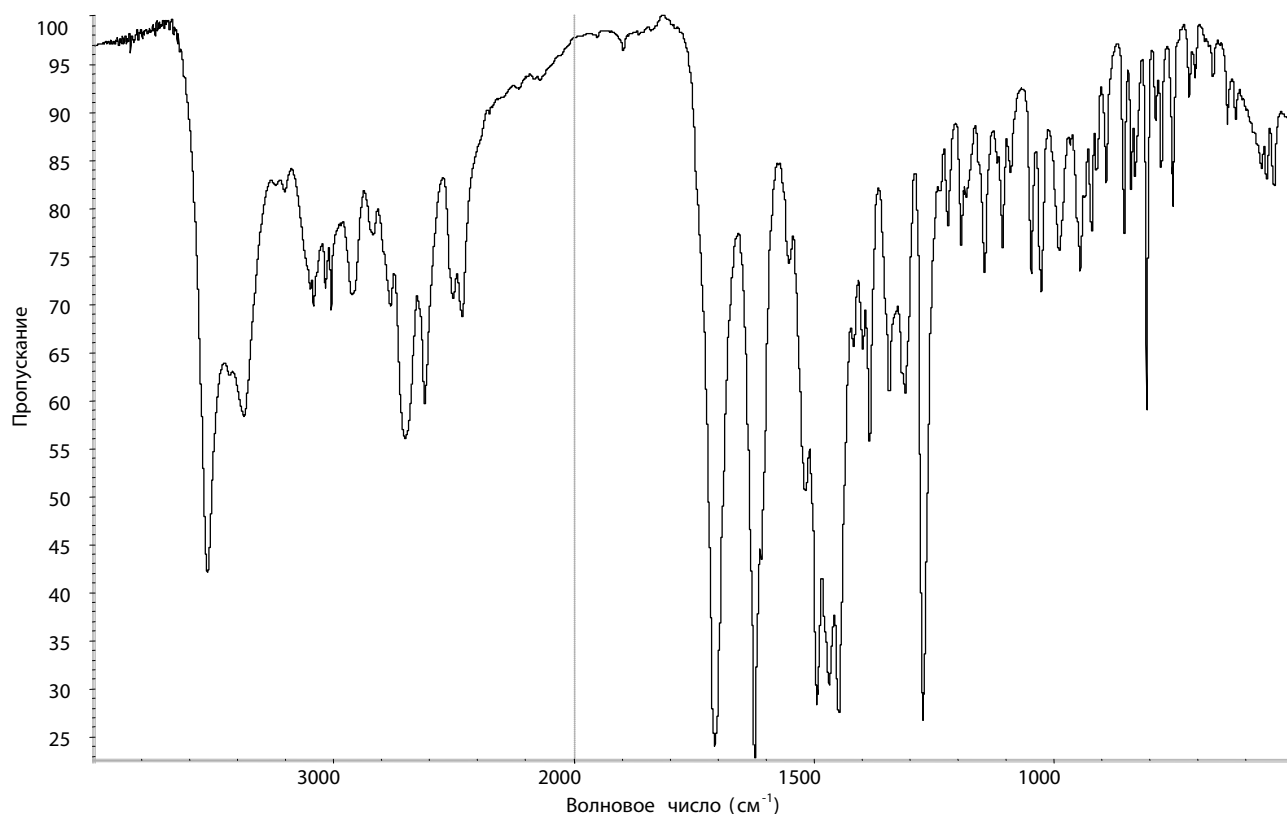


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО  
ципрофлоксацина гидрохлорида в дисках с калия бромидом Р.

1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бледно-желтый кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен.

Растворим в воде, малорастворим в метаноле, очень мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в ацетоне, в этилацетате и в метиленхлориде.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО ципрофлоксацина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** 0,1 г испытуемого образца дает реакцию (b) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). 10 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрач-

ность», должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)<sub>5</sub>.

**pH** (2.2.3). От 3,5 до 4,5. Измеряют pH раствора S.

**Примесь А.** Не более 0,2%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 50 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО ципрофлоксацина примеси А растворяют в смеси из 0,1 мл раствора аммиака разведенного Р1 и 90 мл воды Р и доводят водой Р до объема 100 мл. 2 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> Р.

*Наносимый объем пробы:* 10 мкл.

Пластинку помещают в хроматографическую камеру, на дне которой находится выпарительная чашка с 50 мл раствора аммиака концентрированного Р, камеру закрывают крышкой и выдерживают пластинку в парах аммиака в течение 15 мин. Пластику помещают во вторую хроматографическую камеру с подвижной фазой.

*Подвижная фаза:* ацетонитрил Р — раствор аммиака концентрированный Р — метанол Р — метиленхлорид Р (10:20:40:40, об/об/об/об).

*Фронт подвижной фазы:* не менее 3/4 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

**Проявление:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее примеси А, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 25,0 мг ФСО ципрофлоксацина гидрохлорида растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (b).** 5 мг ФСО ципрофлоксацина для идентификации пиков растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (с).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40°C;

– подвижная фаза: ацетонитрил Р — раствор 2,45 г/л кислоты фосфорной Р, доведенный триэтиламино Р до рН 3,0, (13:87, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 278 нм;

– объем вводимой пробы: по 50 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (с);

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания ципрофлоксацина.

**Относительное удерживание** (по отношению к ципрофлоксацину; время удерживания — около 9 мин): примесь Е — около 0,4; примесь F — около 0,5; примесь В — около 0,6; примесь С — около 0,7; примесь D — около 1,2.

**Идентификация пиков примесей:** идентифицируют пики примесей В, С, D и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО ципрофлоксацина для идентификации пиков.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 1,3 между пиками примеси В и примеси С.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В — 0,7; для примеси С — 0,6; для примеси D — 1,4; для примеси Е — 6,7):

– примеси В, С, D, Е (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади

пиков, соответствующих примесям В, С, D и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, С, D и Е, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,05%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод Е). Не более 0,002% (20 ppm). 0,25 г испытуемого образца растворяют в воде Р, доводят до объема 30 мл этим же растворителем и проводят префильтрацию. Полученный фильтрат должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 5 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не более 6,7%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. Используют платиновый тигель.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Ципрофлоксацина гидрохлорид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду №2 проводят из разведения 1:10. Посев на питательные среды №1, №8 и №11 проводят для исключения возможности присутствия устойчивых к ципрофлоксацина гидрохлориду штаммов из разведения 1:50.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как описано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$  рассчитывают в процентах.

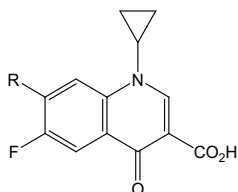
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

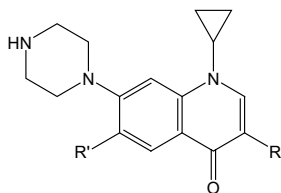
**Специфицированные примеси:** А, В, С, D, Е.  
**Другие обнаруживаемые примеси** (следующие вещества, если они присутствуют в значи-

тельных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F.



A. R = Cl: 7-Хлор-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (фторхинолоновая кислота).

C. R = NH-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; 7-[(2-Аминоэтил)амино]-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (соединение этилендиамина).



B. R = CO<sub>2</sub>H, R' = H: 1-Циклопропил-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (соединение, не содержащее фтор).

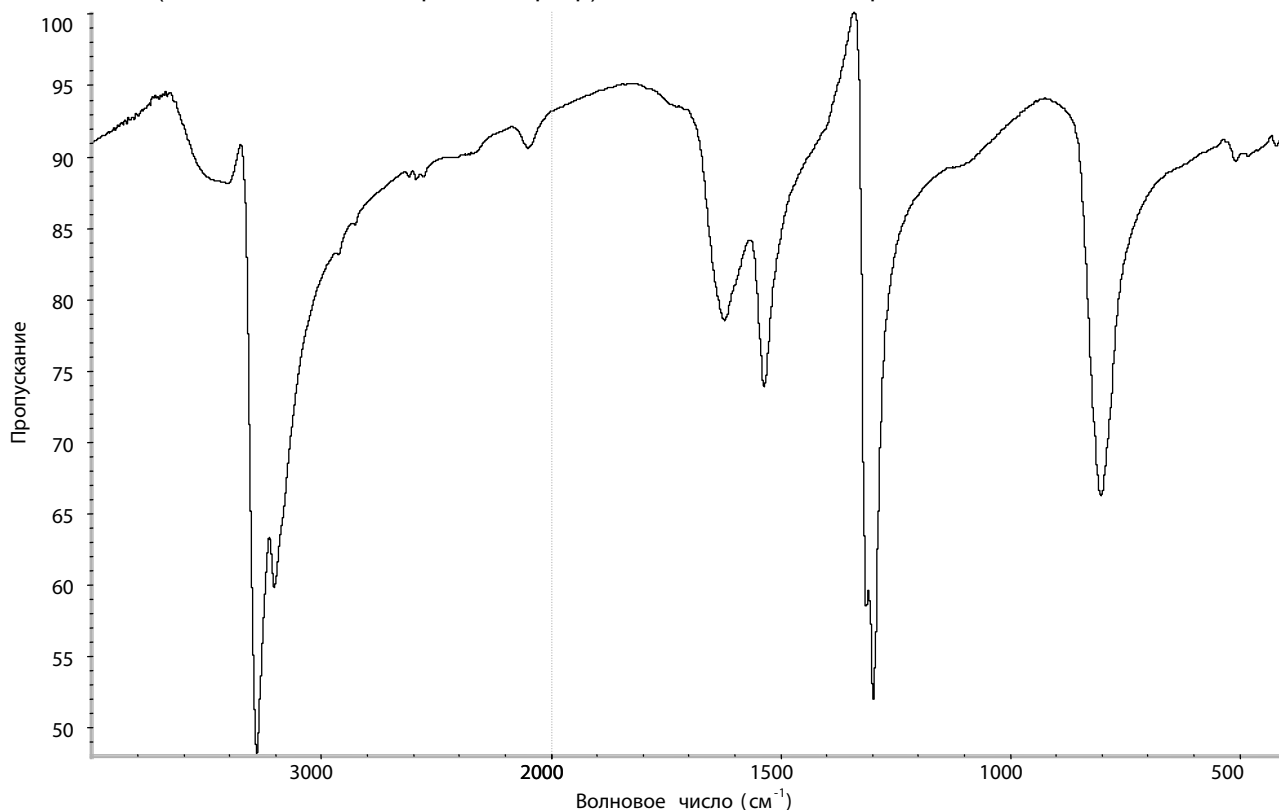
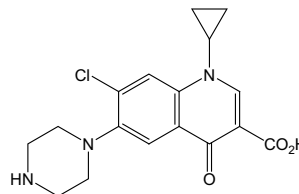


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цисплатина в дисках с калия бромидом P.

E. R = H, R' = F: 1-Циклопропил-6-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хинолин-4(1H)-он (декарбоксилированное соединение).

F. R = CO<sub>2</sub>H, R' = OH: 1-Циклопропил-6-гидрокси-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

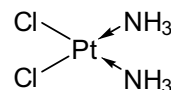


D. 7-Хлор-1-циклопропил-4-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

## ЦИСПЛАТИН

*Cisplatinum*

**CISPLATIN**



**PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**

**М.м. 300,0**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цисплатин содержит не менее 97,0% и не более 102,0% *цис*-диамминдихлорплатины (II).

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый порошок либо желтые или оранжево-желтые кристаллы.

Малорастворим в воде, умеренно растворим в диметилформамиде, практически нерастворим в 96 % спирте.

*Идентификацию В и испытания (кроме испытания «Серебро») проводят с защитой от света.*

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: А, В.*

*Вторая идентификация: В, С.*

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО цисплатина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**В.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 1 мл раствора S2, полученного как указано в разделе «Испытания», доводят диметилформамидом Р до объема 10 мл.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО цисплатина растворяют в 5 мл диметилформамида Р.

*Пластика:* ТСХ пластинка со слоем целлюлозы для хроматографии Р1.

*Активирование пластинки:* пластинку нагревают при температуре 150°C в течение 1 ч.

*Подвижная фаза:* ацетон Р — диметилформамид Р (10:90, об/об).

*Наносимый объем пробы:* 2 мкл.

*Фронт подвижной фазы:* не менее 2/3 высоты пластинки.

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку опрыскивают раствором 50 г/л олова (II) хлорида Р в смеси из равных объемов кислоты хлористоводородной разведенной Р и воды Р и выдерживают в течение 1 ч.

*Результат:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**С.** 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р помещают в стеклянную выпарительную чашку, прибавляют 50 мг испытуемого образца и выпаривают досуха. Полученный остаток растворяют в смеси из 0,5 мл кислоты азотной Р и 1,5 мл кислоты хлористоводородной Р и выпаривают досуха. Полученный остаток имеет оранжевую окраску. Остаток растворяют в 0,5 мл воды Р и прибавляют 0,5 мл раствора аммония хлорида Р. Образуется желтый кристаллический осадок.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S1.** 25 мг испытуемого образца растворяют в растворе 9 г/л натрия хлорида Р в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Раствор S2.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в диметилформамиде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Растворы S1 и S2 должны быть прозрачными.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S1 должна быть не интенсивнее эталона GY(3Ж)<sub>5</sub>.

**pH** (2.2.3). От 4,5 до 6,0. Измеряют pH раствора S1 немедленно после приготовления.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытания проводят с защитой от света. Растворы, содержащие платину, не нагревают и не подвергают воздействию ультразвука. Все растворы необходимо использовать в течение 4 ч после приготовления.

*Испытуемый раствор.* 25,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 9,0 г/л натрия хлорида Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (а).* 25,0 мл ФСО цисплатина растворяют в растворе 9,0 г/л натрия хлорида Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (б).* 5,0 мг ФСО цисплатина примеси А растворяют в растворе 9,0 г/л натрия хлорида Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (с).* 5,6 мг ФСО цисплатина примеси В растворяют в растворе 9,0 г/л натрия хлорида Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения (д).* К 0,05 мл испытуемого раствора прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (б), 5,0 мл раствора сравнения (с) и доводят раствором 9,0 г/л натрия хлорида Р до объема 25,0 мл.

*Раствор сравнения (е).* 5,0 мл раствора сравнения (д) доводят раствором 9,0 г/л натрия хлорида Р до объема 20,0 мл.

*Контрольный раствор.* Раствор 9,0 г/л натрия хлорида Р.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 4 мкм;

— температура: 30°C;

— подвижная фаза: 1,08 г натрия октансульфоната Р, 1,70 г тетрабутиламмония гидросульфата Р и 2,75 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 950 мл воды для хроматографии Р, доводят до pH 5,9 1 М раствором натрия гидроксида и разводят водой для хроматографии Р до объема 1000 мл;

— скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (d) и (е) и контрольного раствора;

– *время хроматографирования*: 3-кратное время удерживания цисплатина.

Пик неудерживаемого компонента — последний пик из группы пиков реакции на ввод пробы на хроматограмме контрольного раствора.

*Идентификация пика аквакомплекса цисплатина*: для идентификации пика аквакомплекса цисплатина используют хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО цисплатина*.

*Относительное удерживание* (по отношению к цисплатину; время удерживания — около 3,8 мин): пик неудерживаемого компонента — около 0,5; примесь А — около 0,6; примесь В — около 0,7; аквакомплекс цисплатина — около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (d):

– *разрешение*: не менее 2,5 между пиками примеси А и примеси В; пики неудерживаемого компонента и примеси А должны разделяться.

*Предельное содержание примесей*:

– *примесь А* (не более 2,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– *примесь В* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь аналогичного пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать 0,5 площади пика цисплатина на хроматограмме раствора сравнения (d);

– *сумма примесей кроме примесей А и В* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать 2,5-кратную площадь пика цисплатина на хроматограмме раствора сравнения (d).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади пика цисплатина на хроматограмме раствора сравнения (е) (0,05 %) и пик аквакомплекса цисплатина.

**Серебро**. Не более 0,025 % (250 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод 1).

*Испытуемый раствор*. 0,100 г испытуемого образца растворяют в 15 мл *кислоты азотной Р* при нагревании до температуры 80°C, охлаждают и доводят *водой Р* до объема 25,0 мл.

*Раствор сравнения*. К подходящему объему (от 10 мл до 30 мл) *эталонного раствора серебра* (5 ppm Ag) *Р* прибавляют 50 мл *кислоты азотной Р* и доводят *водой Р* до объема 100,0 мл.

*Источник излучения*: лампа с полым катодом для определения серебра, используют преимущественно полосу пропускания 0,5 нм.

*Длина волны*: 328 нм.

*Генератор атомного пара*: воздушно-ацетиленовое пламя.

Параллельно проводят контрольный опыт.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цисплатин в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

*Объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание  $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$  рассчитывают в процентах по сумме площадей пиков цисплатина и аквакомплекса цисплатина с учетом содержания цисплатина в *ФСО цисплатина*.

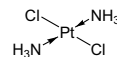
## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

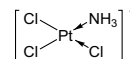
## ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси*: А, В.

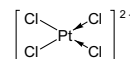
*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): С.



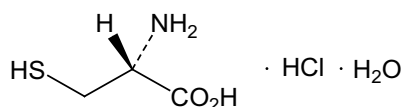
А. *транс*-Диамминдихлорплатина(II) (*транс*-платин).



В. Амминтрихлорплатинат(-).



С. Тетрахлорплатинат(2-).

**ЦИСТЕИНА ГИДРОХЛОРИД  
МОНОГИДРАТ***Cysteiini hydrochloridum monohydricum***CYSTEINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE****C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S · HCl · H<sub>2</sub>O****М.м. 175,6****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Цистеина гидрохлорид моногидрат содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (2*R*)-2-амино-3-сульфонилпропановой кислоты гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, малорастворим в 96% спирте.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО цистеина гидрохлорида моногидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Д.** 5 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р, прибавляют 1 мл раствора 30 г/л натрия нитропрусида Р. Появляется интенсивное фиолетовое окрашивание, переходящее в коричневатое-красное, а затем в оранжевое. Прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной Р. Появляется зеленое окрашивание.

**Е.** Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

**ИСПЫТАНИЯ**

**Раствор S.** 2,5 испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

**Раствор S1.** 10 мл раствора S доводят водой Р до объема 20 мл.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S1 должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От +5,5 до +7,0 в пересчете на сухое вещество.

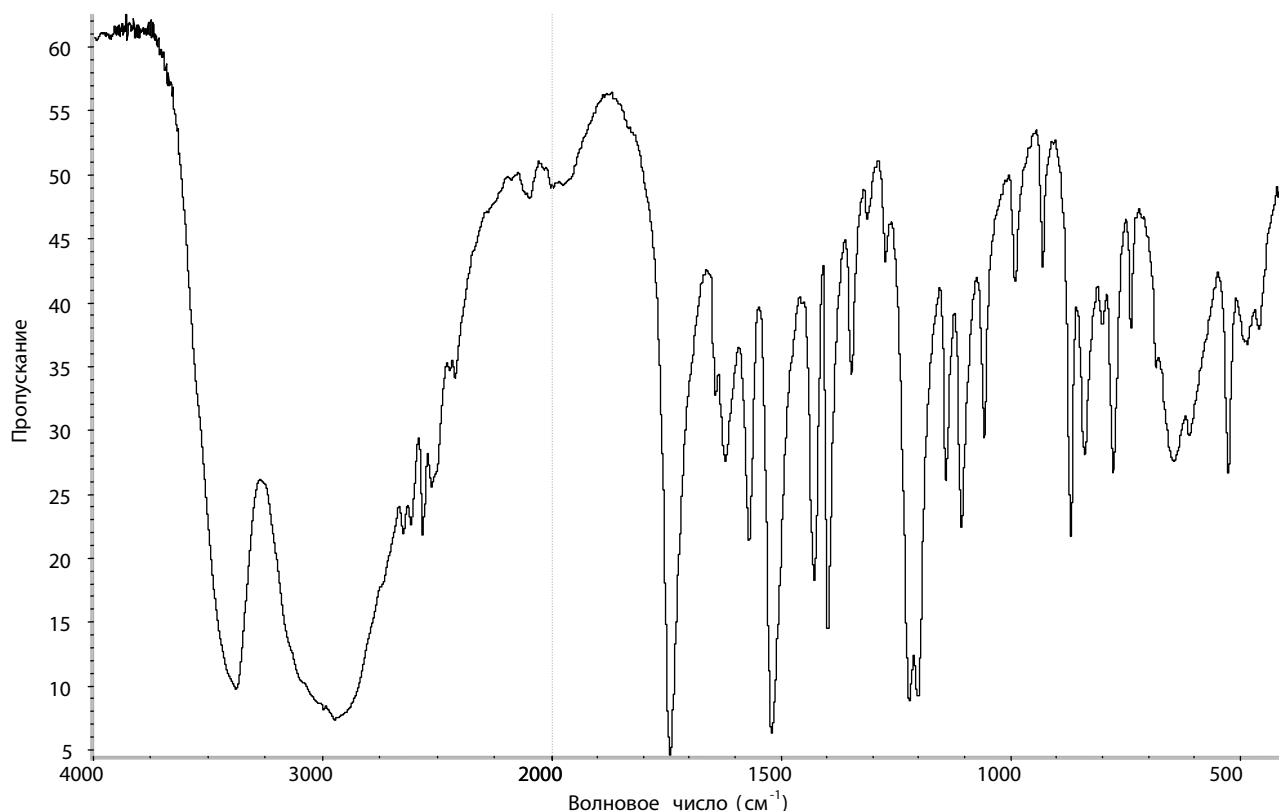


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО цистеина гидрохлорида моногидрата в дисках с калия бромидом Р.

2,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной *P*1 и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Нингидрин-положительные вещества.**

Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а).** 0,20 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора 40 г/л *N*-этилмалеимида в 96% спирте *P* и выдерживают в течение 5 мин.

**Испытуемый раствор (б).** 1 мл испытуемого раствора (а) доводят водой *P* до объема 50 мл.

**Раствор сравнения (а).** 20 мг ФСО цистеина гидрохлорида моногидрата растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Прибавляют 10 мл раствора 40 г/л *N*-этилмалеимида в 96% спирте *P* и выдерживают в течение 5 мин.

**Раствор сравнения (б).** 2 мл испытуемого раствора (а) доводят водой *P* до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (с).** 5 мл испытуемого раствора (б) доводят водой *P* до объема 20 мл.

**Раствор сравнения (д).** 10 мг ФСО тирозина растворяют в 10 мл раствора сравнения (а) и доводят водой *P* до объема 25 мл.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 5 мкл испытуемых растворов (а) и (б) и растворов сравнения (б), (с) и (д).

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре 80°C в течение 30 мин.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (д):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Предельное содержание примесей:**

— любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (с).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,03% (300 ppm). 10 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

**Аммония соли** (2.4.1, метод *B*). Не более 0,02% (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P*.

**Железо** (2.4.9). Не более 0,002% (20 ppm). 0,50 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты

хлористоводородной разведенной *P*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетона *P*1 порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды *P* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод *A*). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P*, доводят до pH от 3 до 4 раствором аммиака концентрированным *P* и разводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm *Pb*) *P*.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не менее 8,0% и не более 12,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при давлении не превышающем 0,7 кПа в течение 24 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод *A*). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Цистеина гидрохлорид моногидрат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца и 4 г калия йодида *P* помещают в колбу со шлифом, растворяют в 20 мл воды *P*, охлаждают в ледяной бане, прибавляют 3 мл кислоты хлористоводородной *P*1 и 25,0 мл 0,05 *M* раствора йода. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 20 мин. Титруют 0,1 *M* раствором тиосульфата натрия, используя в качестве индикатора 3 мл раствора крахмала *P*, который прибавляют в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 *M* раствора йода соответствует 15,76 мг  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ .

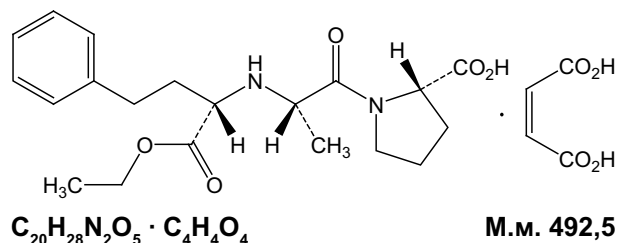
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТ

*Enalapril maleas*

**ENALAPRIL MALEATE**



М.м. 492,5



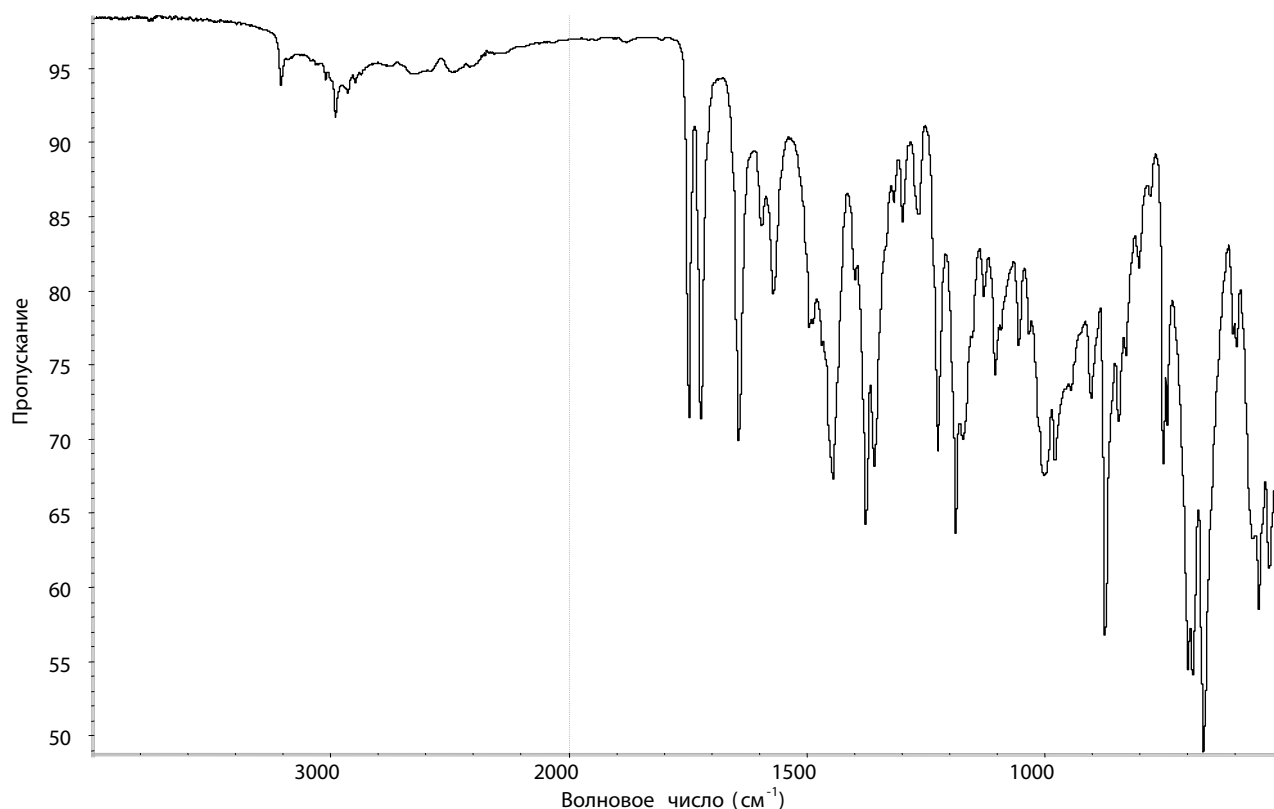


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО эналаприла малеата.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эналаприла малеат содержит не менее 98,5% и не более 101,5% (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (Z)-бутендиоата в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, практически нерастворим в метиленхлориде. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 144°C.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО эналаприла малеата # или спектр, представленный на рисунке 1.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** (2.2.3). От 2,4 до 2,9. Измеряют pH раствора S.

**Удельное оптическое вращение** (2.2.7). От -48 до -51 в пересчете на сухое вещество. Определяют

удельное оптическое вращение раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Буферный раствор А.** 2,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата *P* растворяют в 950 мл воды *P*, доводят pH раствора кислотой фосфорной *P* до значения 2,5 и разводят водой *P* до объема 1000 мл.

**Буферный раствор В.** 2,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата *P* растворяют в 950 мл воды *P*, доводят pH раствором натрия гидроксида концентрированным *P* до значения 6,8 и разводят водой *P* до объема 1000 мл.

**Смесь для растворения.** Смешивают 50 мл ацетонитрила *P*1 и 950 мл буферного раствора А.

**Испытуемый раствор.** 30,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси для растворения и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью для растворения до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 3,0 мг ФСО эналаприла для пригодности хроматографической системы растворяют в смеси для растворения и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,1 мм, заполненная сополимером стирол-дивинилбензола *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смешивают 50 мл ацетонитрила Р1 и 950 мл буферного раствора В;

– подвижная фаза В: смешивают 340 мл буферного раствора В и 660 мл ацетонитрила Р1;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—20	95 → 40	5 → 60
20—25	40	60
25—26	40 → 95	60 → 5
26—30	95	5

– скорость подвижной фазы: 1,4 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

– объем вводимой пробы: 50 мкл.

Времена удерживания: эналаприл — около 11 мин; примесь А — около 12 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– коэффициент разделения пиков: не менее 10 ( $H_p$  — высота пика примеси А относительно базовой линии;  $H_v$  — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси А и эналаприла).

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– любая другая примесь (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей, кроме примеси А (не более 1,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05%) и пик, соответствующий малеиновой кислоте.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод С). Не более 0,001% (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 1,0%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Эналаприла малеат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, доводят до объема 30,0 мл этим же растворителем и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Титруют до второй точки перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 16,42 мг  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ .

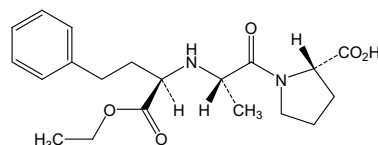
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

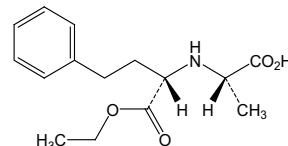
#### ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, H.

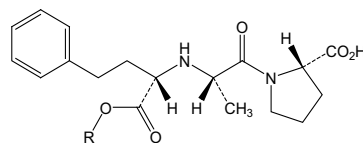
Другие обнаруживаемые примеси: F, G, I.



А. (2S)-1-[(2S)-2-[(1R)-1-(Этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота.



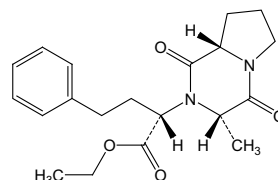
В. (2S)-2-[(1S)-1-(Этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропионовая кислота.



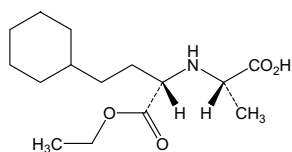
С. R = H: (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-Карбокси-3-фенилпропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота.

E. R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-3-Фенил-1-[(2-фенилэтокси)карбонил]пропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота.

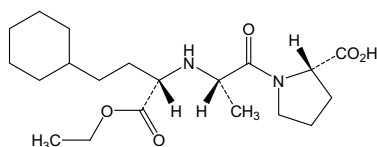
F. R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>: (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Бутоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота.



Д. Этиловый эфир (2S)-2-[(3S,8aS)-3-метил-1,4-диоксо-октагидропирроло[1,2-a]пирозин-2-ил]-4-фенилбутановой кислоты.



Г. (2S)-2-[[[(1S)-3-Циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино]пропионовая кислота.



Н. (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-3-Циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота.

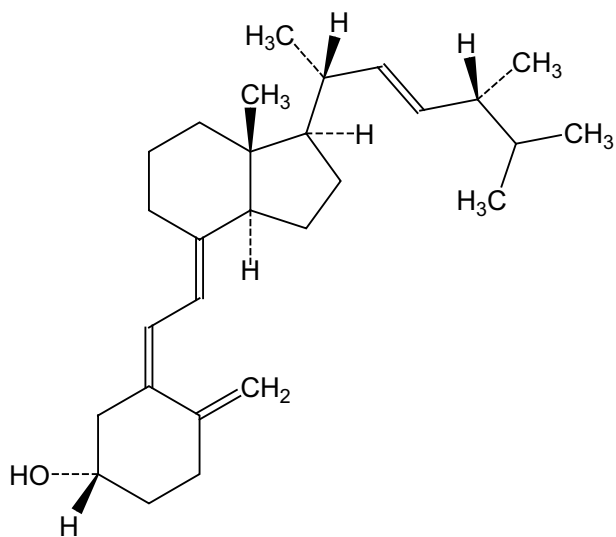


И. 1H-Имидазол.

## ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ (# ВИТАМИН D<sub>2</sub>)

*Ergocalciferolum*

**ERGOCALCIFEROL**



**C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O**

**М.м. 396,7**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эргокальциферол содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % (5Z,7E,22E)-9,10-секоэргоста-5,7,10(19),22-тетраен-3β-ола.

1 мг эргокальциферола соответствует 40 000 МЕ антирахитной активности (витамин D) на крысах.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок либо белые или почти белые кристаллы.

Практически нерастворим в воде, легко-растворим в 96 % спирте, растворим в жирных маслах.

Эргокальциферол чувствителен к воздуху, нагреванию и свету. Растворы в летучих растворителях являются нестабильными и должны использоваться немедленно.

В растворах в зависимости от температуры и времени может происходить обратимая изомеризация в пре-эргокальциферол. Активность субстанции обусловлена обоими компонентами.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО эргокальциферола # или спектр, представленный на рисунке 1.

### ИСПЫТАНИЯ

#### Удельное оптическое вращение (2.2.7).

От +103 до +107. 0,200 г испытуемого образца быстро и без нагревания растворяют в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. Полученный раствор используют в течение 30 мин после приготовления.

**Восстанавливающие вещества.** Не более 0,002 % (20 ppm).

*Испытуемый раствор.* 0,1 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,5 мл раствора 5 г/л тетразолиевого синего Р в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р, 0,5 мл раствора тетраметиламмония гидроксида разведенного Р, выдерживают в течение 5 мин (точно) и прибавляют 1,0 мл кислоты уксусной ледяной Р.

*Раствор сравнения.* К 10,0 мл раствора 0,2 мкг/мл гидрохинона Р в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р прибавляют 0,5 мл раствора 5 г/л тетразолиевого синего Р в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р, 0,5 мл раствора тетраметиламмония гидроксида разведенного Р, выдерживают в течение 5 мин (точно) и прибавляют 1,0 мл кислоты уксусной ледяной Р.

*Компенсационный раствор.* К 10,0 мл 96 % спирта, свободного от альдегидов, Р прибавляют 0,5 мл раствора 5 г/л тетразолиевого синего Р в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р, 0,5 мл раствора тетраметиламмония гидроксида разведенного Р, выдерживают в течение 5 мин (точно) и прибавляют 1,0 мл кислоты уксусной ледяной Р.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения при длине волны 525 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

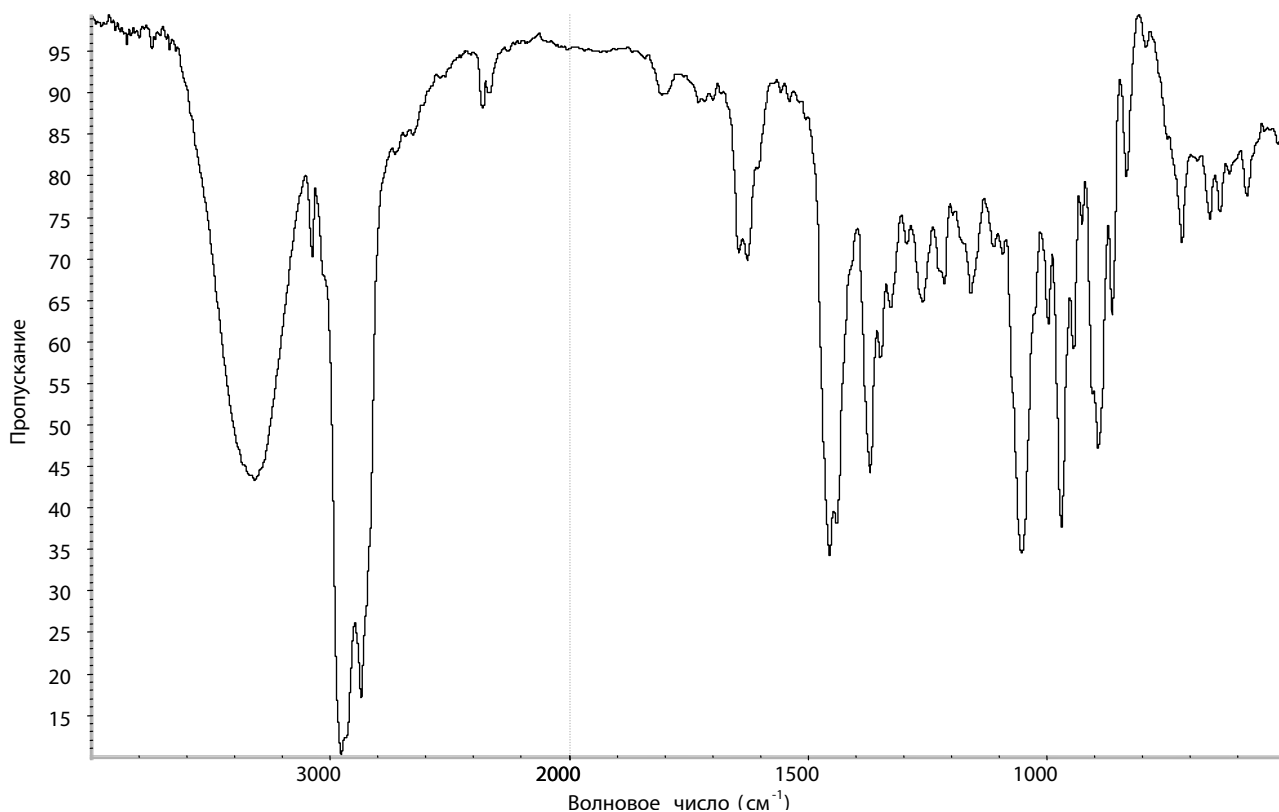


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО эргокальциферола в дисках с калия бромидом Р.

**Эргостерол.** Не более 0,2%. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в этиленхлориде Р, содержащем 10 г/л сквалана Р и 0,1 г/л бутилгидрокситолуола Р, и доводят до объема 5 мл этим же растворителем. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Раствор сравнения (а).** 0,10 г ФСО эргокальциферола растворяют в этиленхлориде Р, содержащем 10 г/л сквалана Р и 0,1 г/л бутилгидрокситолуола Р, и доводят до объема 2 мл этим же растворителем. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Раствор сравнения (b).** 5 мг ФСО эргостерола растворяют в этиленхлориде Р, содержащем 10 г/л сквалана Р и 0,1 г/л бутилгидрокситолуола Р, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Раствор сравнения (с).** Смешивают равные объемы раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b). Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

**Подвижная фаза:** смесь из равных объемов циклогексана Р и эфира, свободного от пероксидов, Р, содержащая 0,1 г/л бутилгидрокситолуола Р.

**Наносимый объем пробы:** по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (b) и 20 мкл раствора сравнения (с).

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта. Хроматографируют с защитой от света немедленно после нанесения проб.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку трижды опрыскивают раствором сурьмы (III) хлорида Р1. Просматривают при дневном свете через 3—4 мин после опрыскивания.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

**Результаты:** на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно изначально оранжево-желтого цвета, которое постепенно окрашивается в коричневый цвет. На хроматограмме испытуемого раствора пятно фиолетового цвета (эргостерол), которое медленно проявляется непосредственно ниже основного пятна, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b). На хроматограмме испытуемого раствора не должны обнаруживаться пятна, не соответствующие пятнам на хроматограммах растворов сравнения (а) и (b).

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Эргокальциферол в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят как можно быстрее с защитой от воздействия света и воздуха.

**Испытуемый раствор.** 10,0 мг испытуемого образца растворяют без нагревания в 10,0 мл толуола *P* и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 10,0 мг ФСО эргокальциферола растворяют без нагревания в 10,0 мл толуола *P* и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (б).** 1,0 мл ФСО холекальциферола для проверки пригодности хроматографической системы доводят подвижной фазой до объема 5,0 мл, нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре 90°C в течение 45 мин и охлаждают.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная подходящим силикагелем с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: пентанол *P* — гексан *P* (3:997, об/об);

– скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: подходящий и достаточный объем.

**Относительное удерживание** (по отношению к холекальциферолу): пре-холекальциферол — около 0,4; *транс*-холекальциферол — около 0,5.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (б):

– **относительное стандартное отклонение:** не более 1,0% для площадей пиков холекальциферола при 6 повторных вводах пробы;

– **разрешение:** не менее 1,0 между пиками пре-холекальциферола и *транс*-холекальциферола. При необходимости изменяют соотношение компонентов подвижной фазы или скорость подвижной фазы.

Содержание эргокальциферола в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{m'}{m} \times \frac{S_D}{S'_D} \times 100,$$

где:

*m* — масса навески испытуемого образца в испытуемом растворе, мг;

*m'* — масса навески ФСО эргокальциферола в растворе сравнения (а), мг;

*S<sub>D</sub>* — площадь (высота) пика эргокальциферола на хроматограмме испытуемого раствора;

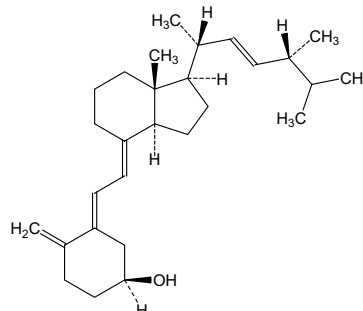
*S'<sub>D</sub>* — площадь (высота) пика эргокальциферола на хроматограмме раствора сравнения (а).

## ХРАНЕНИЕ

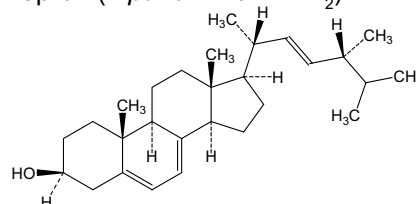
В воздухонепроницаемом контейнере в атмосфере азота в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

Содержимое контейнера используют немедленно после вскрытия.

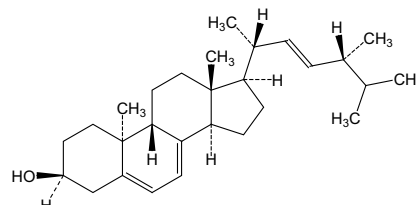
## ПРИМЕСИ



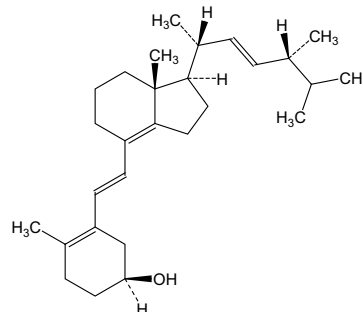
А. (5*E*,7*E*,22*E*)-9,10-Секостероста-5,7,10(19),22-тетраен-3β-ол (*транс*-витамин D<sub>2</sub>).



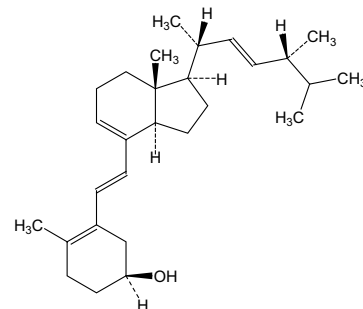
В. (22*E*)-Эргоста-5,7,22-триен-3β-ол (эргостерол).



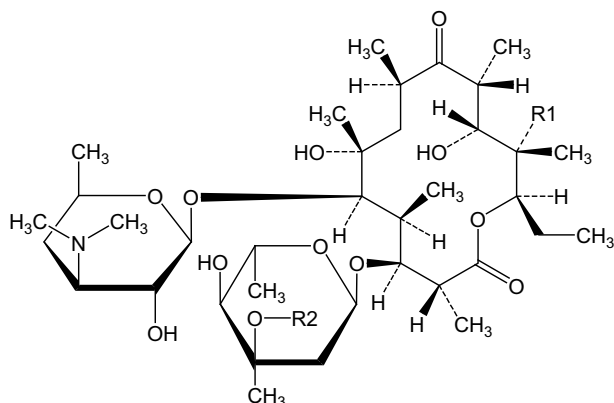
С. (9β,10α,22*E*)-Эргоста-5,7,22-триен-3β-ол (люмистерол<sub>2</sub>).



Д. (6*E*,22*E*)-9,10-Секостероста-5(10),6,8(14),22-тетраен-3β-ол (изо-тахистерол<sub>2</sub>).



Е. (6*E*,22*E*)-9,10-Секостероста-5(10),6,8,22-тетраен-3β-ол (тахистерол<sub>2</sub>).

**ЭРИТРОМИЦИН***Erythromycinum***ERYTHROMYCIN**

Эри- троми- цин	Молекуляр- ная формула	М.м.	R1	R2
A	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	734	ОН	$CH_3$
B	$C_{37}H_{65}NO_{12}$	718	H	$CH_3$
C	$C_{36}H_{65}NO_{13}$	720	ОН	H

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Смесь макролидных антибиотиков, продуцируемых штаммом *Streptomyces erythreus*, основным компонентом которой является (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-α-*L*-рибо-гексопиранозил)-окси]-14-этил-7,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[(3,4,6-тридезокси-3-диметиламино-β-*D*-ксило-гексопиранозил)-окси]оксациклотетрадекан-2,10-дион (эритромицин А).

**Содержание:**

– суммарное содержание эритромицина А, эритромицина В и эритромицина С: не менее 93,0% и не более 102,0% в пересчете на безводное вещество;

– эритромицин В: не более 5,0%;

– эритромицин С: не более 5,0%.

# 1 мкг эритромицина А соответствует специфической активности 1 ЕД.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или слегка желтый порошок либо бесцветные или слегка желтые кристаллы. Слегка гигроскопичен.

Малорастворим в воде (растворимость уменьшается при увеличении температуры), легкорастворим в 96% спирте, растворим в метаноле.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО эритромицина А # или спектр, представленный на рисунке 1. Не учитывают линии в диапазоне от 1980 см<sup>-1</sup> до 2050 см<sup>-1</sup>.

Если полученные спектры отличаются, то по 50 мг испытуемого образца и ФСО эритромицина А растворяют по отдельности в 1,0 метиленхлорида Р, высушивают при температуре 60°C и давлении, не превышающем 670 Па, в течение 3 ч. Остатки используют для получения новых спектров.

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО эритромицина А растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 20 мг ФСО спирамицина растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

Подвижная фаза: смешивают 4 объема 2-пропанола Р, 8 объемов раствора 150 г/л аммония ацетата Р, доведенного до pH 9,6 раствором аммиака Р, и 9 объемов этилацетата Р. Смесь выдерживают до разделения слоев и используют верхний слой.

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида Р1 и нагревают при температуре 110°C в течение 5 мин.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а); обнаруживающиеся пятна отличаются по расположению и цвету от пятен на хроматограмме раствора сравнения (б).

С. К 5 мг испытуемого образца прибавляют 5 мл раствора 0,2 г/л ксантгидрола Р в смеси из 1 объема кислоты хлористоводородной Р и 99 объемов кислоты уксусной Р и нагревают на водяной бане. Появляется красное окрашивание.

D. 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты хлористоводородной Р1 и выдерживают в течение 10—20 мин. Появляется желтое окрашивание.

**ИСПЫТАНИЯ**

Удельное оптическое вращение (2.2.7).

От -71 до -78 в пересчете на безводное вещество. 1,00 г испытуемого образца растворяют в этаноле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Определение проводят не менее чем через 30 мин после приготовления раствора.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

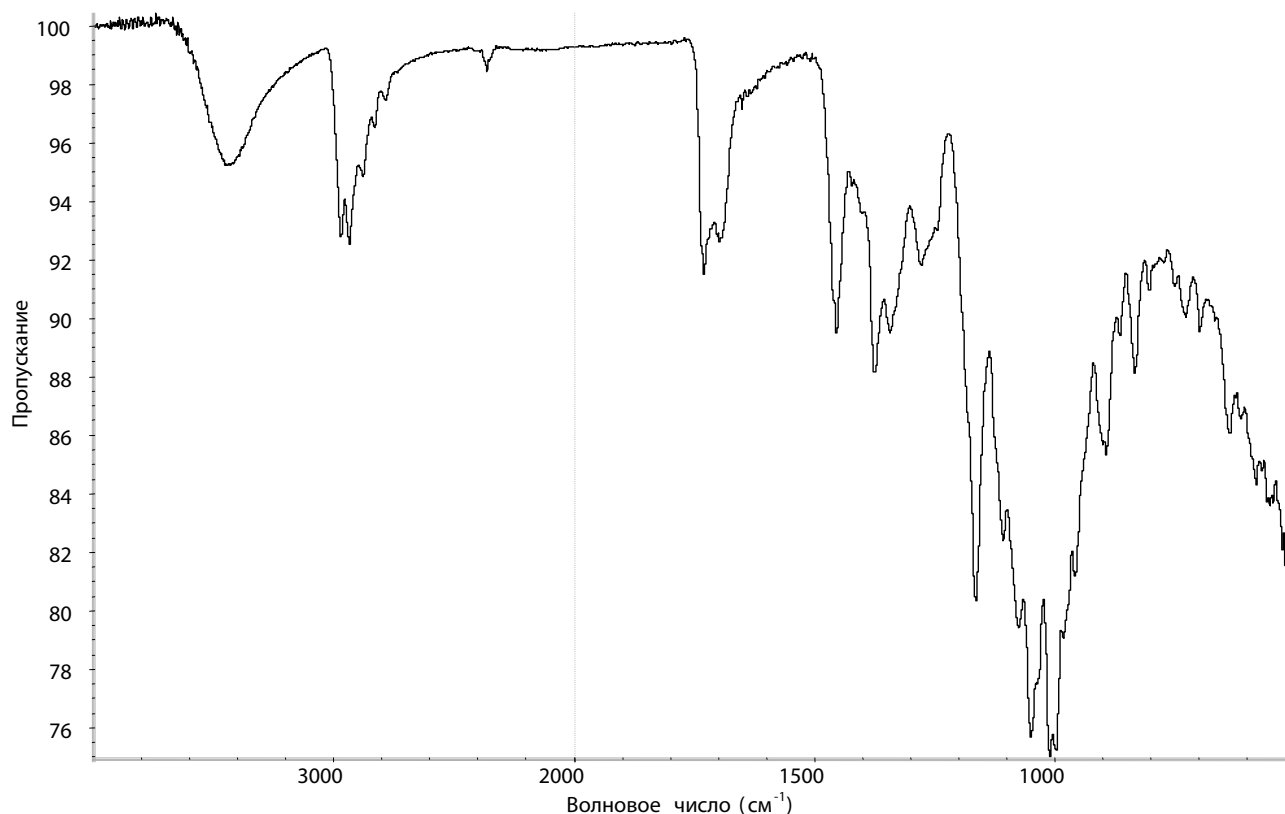


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО эритромицина А.

*Испытуемый раствор.* 40,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 объема метанола Р и 3 объемов фосфатного буферного раствора рН 7,0 Р1 и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (а).* 40,0 мг ФСО эритромицина А растворяют в смеси из 1 объема метанола Р и 3 объемов фосфатного буферного раствора рН 7,0 Р1 и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (б).* 10,0 мг ФСО эритромицина В и 10,0 мг ФСО эритромицина С растворяют в смеси из 1 объема метанола Р и 3 объемов фосфатного буферного раствора рН 7,0 Р1 и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

*Раствор сравнения (с).* 5 мг ФСО N-деметилэритромицина А растворяют в растворе сравнения (б), прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а) и доводят раствором сравнения (б) до объема 25 мл.

*Раствор сравнения (д).* 3,0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью из 1 объема метанола Р и 3 объемов фосфатного буферного раствора рН 7,0 до объема 100,0 мл.

*Раствор сравнения (е).* 40 мг ФСО эритромицина А помещают в стеклянную пробирку таким образом, чтобы образовался слой толщиной не более 1 мм. Нагревают при температуре 130°C в течение 4 ч. Охлаждают и растворяют в смеси из 1 объема метанола Р и 3 объемов фосфатного буферного раствора рН 7,0 Р1 и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей. (Раст-

вор используют для идентификации пиков примесей Е и F).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сополимером стирол-дивинилбензола Р с размером частиц 8 мкм (размер пор 100 нм);

– температура: 70°C (для колонки и не менее 1/3 части капилляра идущего к колонке);

– подвижная фаза: к 50 мл раствора 35 г/л дикалия гидрофосфата Р, доведенного до рН 9,0±0,05 кислотой фосфорной разведенной Р, прибавляют 400 мл воды Р, 165 мл 2-метил-2-пропанола Р, 30 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

– скорость подвижной фазы: 2,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

– объем вводимой пробы: по 100 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (с), (д) и (е);

– время хроматографирования: 5-кратное время удерживания эритромицина А.

*Относительное удерживание* (по отношению к эритромицину А; время удерживания — около 15 мин): примесь А — около 0,3; примесь В — около 0,45; эритромицин С — около 0,5; примесь С — около 0,9; примесь D — около 1,4; примесь F — около 1,5; эритромицин В — около 1,8; примесь Е — около 4,3.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 0,8 между пиками примеси В и эритромицина С и не менее 5,5 между

пиками примеси В и эритромицина А; при необходимости увеличивают концентрацию 2-метил-2-пропанола в подвижной фазе либо снижают скорость подвижной фазы до 1,5 мл/мин или 1,0 мл/мин.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси Е — 0,09; для примеси F — 0,15):

– *любая примесь* (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– *сумма примесей* (не более 7,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих всем примесям, не должна превышать 2,3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,02 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d), а также пики эритромицина В и эритромицина С.

**Тиоцианат.** Не более 0,3%. *Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от воздействия света, вызывающего фотохимические превращения.*

**Компенсационный раствор.** 1 мл раствора 90 г/л железа (III) хлорида Р доводят метанолом Р до объема 50,0 мл.

**Испытуемый раствор.** 0,100 г ( $m$ , г) испытуемого образца растворяют в 20 мл метанола Р, прибавляют 1,0 мл раствора 90 г/л железа (III) хлорида Р и доводят метанолом Р до объема 50,0 мл.

*Готовят отдельно два раствора сравнения.*

**Раствор сравнения.** 0,100 г калия тиоцианата Р, предварительно высушенного при температуре 105°C в течение 1 ч, растворяют в метаноле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 50,0 мл. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора 90 г/л железа (III) хлорида Р и доводят метанолом Р до объема 50,0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) растворов сравнения ( $A_1$ ,  $A_2$ ) и испытуемого раствора (А) в максимуме (около 492 нм).

Коэффициент пригодности (S) рассчитывают по формуле:

$$S = \frac{m_2 \cdot A_1}{m_1 \cdot A_2},$$

где  $m_1$ ,  $m_2$  — массы навесок калия тиоцианата, использованных при приготовлении соответствующих растворов сравнения.

**Пригодность системы:**

– *коэффициент пригодности S*: не менее 0,985 и не более 1,015.

Содержание тиоцианата в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 58,08 \cdot 0,5}{m \cdot 97,18} \cdot \left( \frac{m_1}{A_1} + \frac{m_2}{A_2} \right),$$

где:

58,08 — относительная молекулярная масса тиоцианатной группы;

97,18 — относительная молекулярная масса калия тиоцианата

**Вода** (2.5.12). Не более 6,5%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца. В качестве растворителя используют раствор 100 г/л имидазола Р в метаноле безводном Р.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,2%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4). На хроматограмме испытуемого раствора могут присутствовать дополнительные пики, обусловленные продуктами распада испытуемого образца при термостатировании. Данные пики не учитывают.

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Эритромицин в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1, № 3 проводят методом мембранной фильтрации, на питательную среду № 2 — из разведения 1:10.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

**Объем вводимой пробы:** по 100 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (b).

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (а):

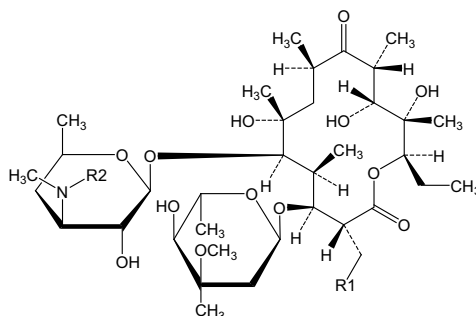
– *относительное стандартное отклонение*: не более 1,2% для площадей пиков при шести повторных вводах пробы.

Содержание эритромицина А в процентах рассчитывают с использованием хроматограммы раствора сравнения (а). Содержание эритромицина В и эритромицина С в процентах рассчитывают с использованием хроматограммы раствора сравнения (b).

## ХРАНЕНИЕ

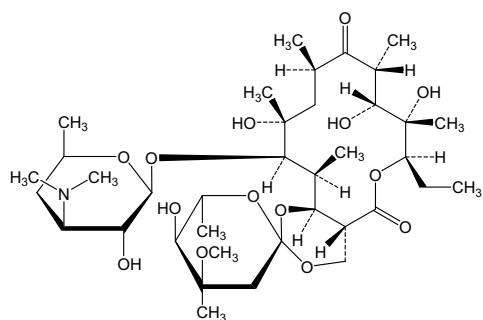
В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

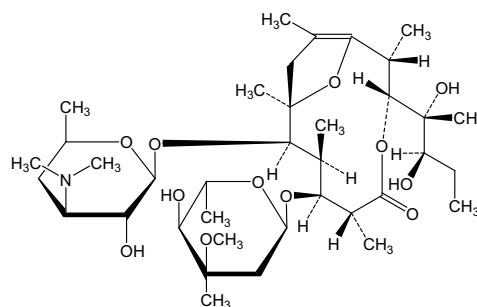




A. R1 = OH, R2 = CH<sub>3</sub>: Эритромицин F.  
 B. R1 = R2 = H: N-Деметилэритромицин A.

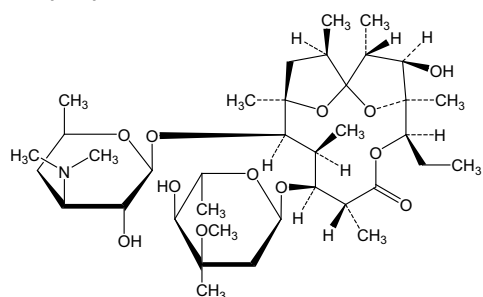


E. Эритромицина A еноловый эфир.

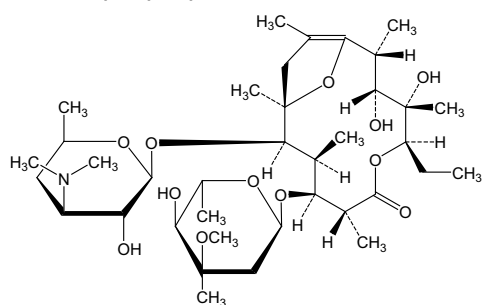


F. Псевдоэритромицина A еноловый эфир.

C. Эритромицин E.



D. Ангидроэритромицин A.



## ЭРИТРОМИЦИНА ЭСТОЛАТ

*Erythromycini estolas*

**ERYTHROMYCIN ESTOLATE**

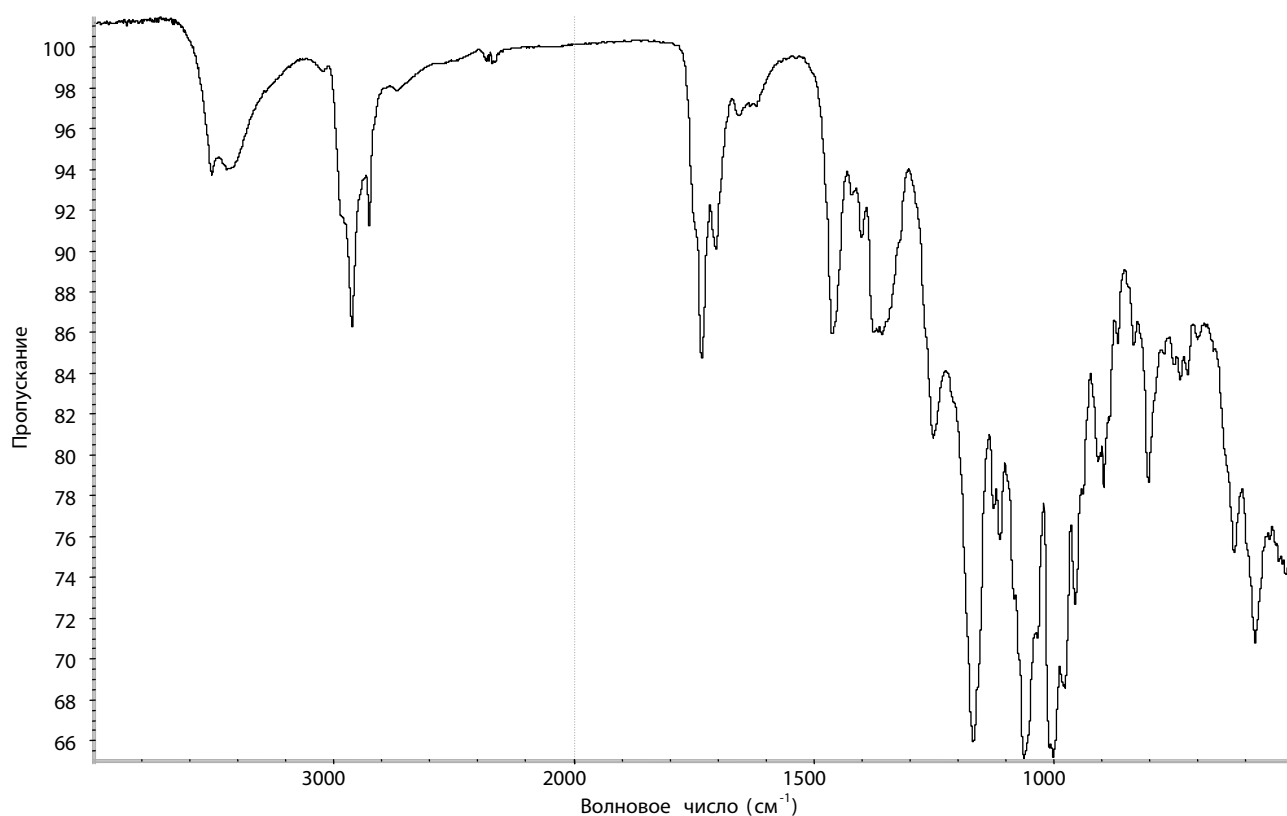
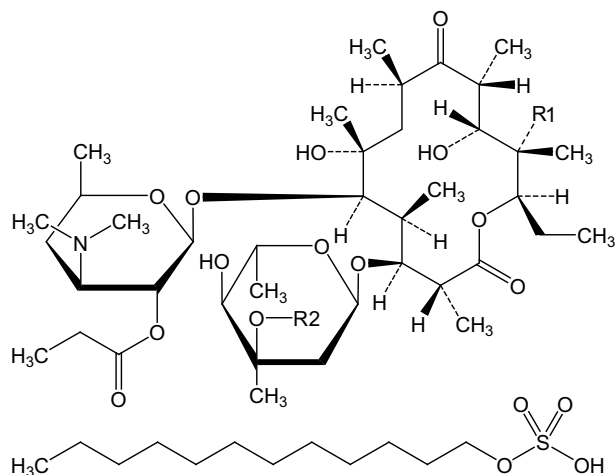


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО эритромицина эстолат.

Эритромицин (эстолат)	Молекулярная формула	М.м.	R1	R2
A	$C_{52}H_{97}NO_{18}S$	1056	ОН	$CH_3$
B	$C_{52}H_{97}NO_{17}S$	1040	H	$CH_3$
C	$C_{51}H_{95}NO_{18}S$	1042	ОН	H

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Основной компонент:** (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил- $\alpha$ -L-рибо-гексопиранозил)окси]-14-этил-7,12,13-тригидрокси-3,5-7,9,11,13-гексаметил-6-[[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-2-О-пропионил- $\beta$ -D-ксило-гексопиранозил]окси]оксациклотетрадекан-2,10-дионадодецилсульфат (эритромицина А 2"-пропионата додецилсульфат).

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

**Содержание:**

– эритромицина эстолат: не менее 86,0 % и не более 102,0 % в пересчете на безводное вещество;

– эритромицин В: не более 5,0 % в пересчете на безводное вещество;

– эритромицин С: не более 5,0 % в пересчете на безводное вещество.

## ОПИСАНИЕ

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко-растворим в 96 % спирте, растворим в ацетоне. Практически не растворяется в кислоте хлористоводородной разведенной.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

**Сравнение:** ФСО эритромицина эстолата # или спектр, представленный на рисунке 1.

## ИСПЫТАНИЯ

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Гидролизный раствор.** Раствор 20 г/л дикалия гидрофосфата Р, доведенный до pH 8,0 кислотой фосфорной Р.

**Испытуемый раствор.** 0,150 г испытуемого образца растворяют в 25 мл метанола Р, прибавляют 20 мл гидролизного раствора, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение не менее 12 ч. Доводят гидролизным раствором до объема 50,0 мл.

**Раствор сравнения (а).** 40,0 мг ФСО эритромицина А растворяют в 10 мл метанола Р и доводят гидролизным раствором до объема 20,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 10,0 мг ФСО эритромицина В и 10,0 мг ФСО эритромицина С растворяют в 50,0 мл метанола Р, прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (а) и доводят гидролизным раствором до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (с).** 2 мг ФСО N-деметилэритромицина А растворяют в 20 мл раствора сравнения (b).

**Раствор сравнения (d).** 3,0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью из равных объемов метанола Р и гидролизного раствора до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (е).** 40 мг ФСО эритромицина А, предварительно нагретого при температуре 130°C в течение 3 ч, растворяют в 10 мл метанола Р и доводят гидролизным раствором до объема 20 мл. (Раствор используют для идентификации пиков примесей Е и F).

**Раствор сравнения (f).** 2 мг ФСО эритромицина А растворяют в 10 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин и доводят гидролизным раствором до объема 20 мл. (Раствор используют для идентификации пика примеси D).

**Условия хроматографирования:**

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сополимером стирол-дивинилбензола Р (размер частиц 8 мкм) с размером пор 100 нм;

– температура: 70°C (для колонки и не менее 1/3 части капилляра, идущего к колонке);

– подвижная фаза: к 50 мл раствора 35 г/л дикалия гидрофосфата Р, доведенного до pH 9,0 $\pm$ 0,05 кислотой фосфорной разведенной Р, прибавляют 400 мл воды Р, 165 мл 2-метил-2-пропанола Р, 30 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

– скорость подвижной фазы: 2,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

– объем вводимой пробы: по 200 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (с), (d), (е) и (f);

– время хроматографирования: 5-кратное время удерживания эритромицина А; интегрирование начинают после гидролизного пика.

**Относительное удерживание** (по отношению к эритромицину А; время удерживания — около 15 мин): гидролизный пик — менее 0,3; примесь А — около 0,3; примесь В — около 0,45; эритромицин С — около 0,5; примесь С — около 0,9; примесь G — около 1,3; примесь D — около 0,4; примесь F — около 1,5; эритромицин В — около 1,8; примесь Е — около 4,3.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 0,8 между пиками примеси В и эритромицина С; не менее 5,5 между пиками примеси В и эритромицина А.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади

пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси Е — 0,09; для примеси F — 0,15; для примеси G — 0,14):

– *примеси А, В, С, D, Е, F, G* (не более 3,0%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D, Е, F и G, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– *любая другая примесь* (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,067 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– *сумма примесей* (не более 5,0%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков, соответствующих всем примесям, не должна превышать 1,67-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,02 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0,06%).

**Свободный эритромицин.** Не более 6,0%. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* 0,250 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

*Раствор сравнения.* 75,0 мг ФСО эритромицина А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом Р до объема 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– *температура:* 30°C;

– *подвижная фаза:* смешивают 35 объемов ацетонитрила Р1 и 65 объемов раствора, содержащего 3,4 г/л калия дигидрофосфата Р и 2,75 г/л триэтиламина Р, доведенного до pH 3,0 кислотой фосфорной разведенной Р;

– *скорость подвижной фазы:* 1 мл/мин;

– *спектрофотометрический детектор,* длина волны 195 нм;

– *объем вводимой пробы:* 20 мкл;

– *время хроматографирования:* для раствора сравнения — 2-кратное время удерживания эритромицина А; для испытуемого раствора — 4,5-кратное время удерживания первого пика эритромицина пропионата.

*Времена удерживания:* эритромицин А — около 5 мин; первый пик эритромицина пропионата — около 10 мин.

*Предельное содержание примесей:*

– *свободный эритромицин:* на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика

свободного эритромицина не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

**Додецилсульфат.** Не менее 23,0% и не более 25,5%  $C_{12}H_{26}O_4S$  в пересчете на безводное вещество. 0,500 г испытуемого образца растворяют в 25 мл диметилформамида Р и титруют 0,1 М раствором натрия метилата, используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора 3 г/л тимолового синего Р в метаноле Р.

1 мл 0,1 М раствора натрия метилата соответствует 26,64 мг  $C_{12}H_{26}O_4S$ .

**Вода** (2.5.12). Не более 4,0%. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца. В качестве растворителя используют раствор 100 г/л имидазола Р в метаноле безводном Р.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,5%. Определение проводят из 0,5 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Эритромицина эстолат в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 2 проводят из разведения 1:10. Посев на питательные среды № 1, № 8 и № 11 — из разведения 1:50.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси» со следующими изменениями.

*Объем вводимой пробы:* по 200 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (b).

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (а):

– *относительное стандартное отклонение:* не более 1,2% для площадей пиков при шести повторных вводах пробы.

Содержание эритромицина А рассчитывают в процентах, используя хроматограмму раствора сравнения (а). Содержание эритромицина А эстолата рассчитывают, умножая процентное содержание эритромицина А на 1,4387.

Содержание эритромицина В и эритромицина С рассчитывают в процентах, используя хроматограмму раствора сравнения (b). Содержание эритромицина В эстолата и эритромицина С эстолата рассчитывают, умножая их процентное содержание на 1,4387.

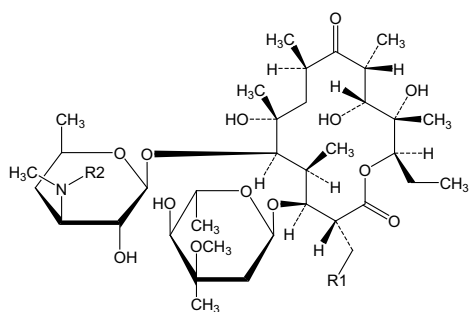
Содержание эритромицина эстолата рассчитывают путем суммирования содержания эритромицинов А, В и С эстолатов.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

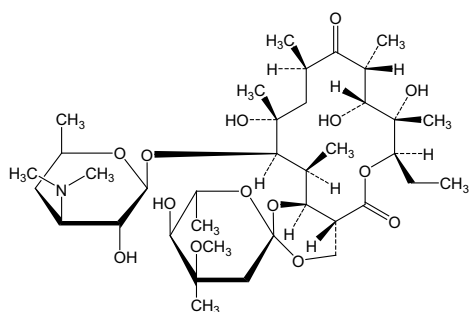
*Специфицированные примеси:* А, В, С, D, Е, F, G.



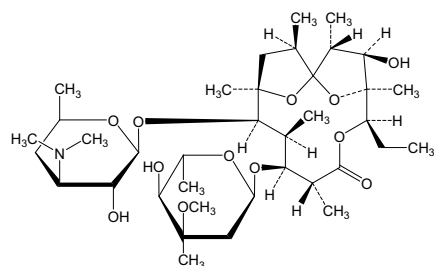
A. R1 = OH, R2 = CH<sub>3</sub>: Эритромицин F.

B. R1 = R2 = H: N-Деметилэритромицин A.

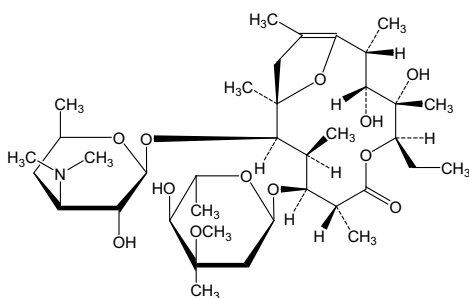
G. R1 = H, R2 = CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: N-Деметил-N-пропаноилэритромицин A.



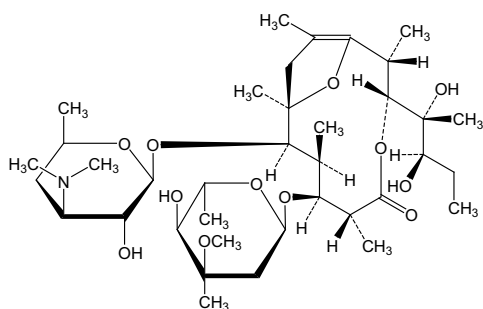
C. Эритромицин E.



D. Ангидроэритромицин A.



E. Эритромицина A еноловый эфир.

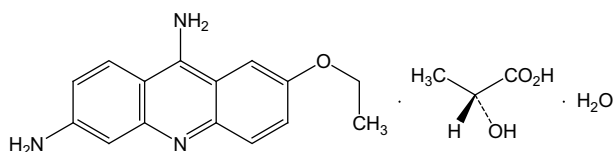


F. Псевдоэритромицина A еноловый эфир.

## ЭТАКРИДИНА ЛАКТАТ МОНОГИДРАТ

*Ethacridini lactas monohydricus*

**ETHACRIDINE LACTATE MONOHYDRATE**



**C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O · C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O**

**М.м. 361,4**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Этакридина лактат моногидрат содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % 7-этоксиякридин-3,9-диамина (2*RS*)-2-гидроксипропаноата в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в метилхлориде.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: A.*

*Вторая идентификация: B, C, D.*

**A.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение: ФСО этакридина лактата моногидрата # или спектр, представленный на рисунке 1.*

**B.** К 0,1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 100 мл воды P. Появляется зеленовато-желтое окрашивание и интенсивная зеленая флуоресценция в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Прибавляют 5 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной. Флуоресценция сохраняется.

**C.** К 0,5 мл раствора S прибавляют 1,0 мл воды P, 0,1 мл раствора 10 г/л кобальта хлорида P и 0,1 мл раствора 50 г/л калия ферроцианида P. Появляется зеленое окрашивание.

**D.** К 50 мл раствора S прибавляют 10 мл раствора натрия гидроксида разведенного P и фильтруют. К 5 мл полученного фильтрата прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной P. 5 мл полученного раствора дают реакцию на лактаты (2.3.1).

### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

**pH (2.2.3).** От 5,5 до 7,0. Измеряют pH раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а).** 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

**Раствор сравнения (b).** 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 1,0 г *натрия октансульфоната Р* растворяют в смеси из 300 мл *ацетонитрила Р* и 700 мл *фосфатного буферного раствора рН 2,8 Р*;

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 268 нм;

- объем вводимой пробы: 10 мкл;

- время хроматографирования: 3-кратное время удерживания *этакридина*.

**Время удерживания:** *этакридин* — около 15 мин.

**Предельное содержание примесей:**

- *любая примесь* (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- *сумма примесей* (не более 1%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна

превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Тяжелые металлы (2.4.8, метод F).** Не более 0,005% (50 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 5,0 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не менее 4,5% и не более 5,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 105°C.

**Сульфатная зола (2.4.14, метод A).** Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей (2.4.24).** Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** *Этакридина лактат моногидрат* в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательную среду № 1 проводят из разведения 1:100, на питательную среду № 8 — из разведения 1:20, на питательную среду № 3 — методом мембранной фильтрации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,270 г испытуемого образца растворяют в 5,0 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, при-

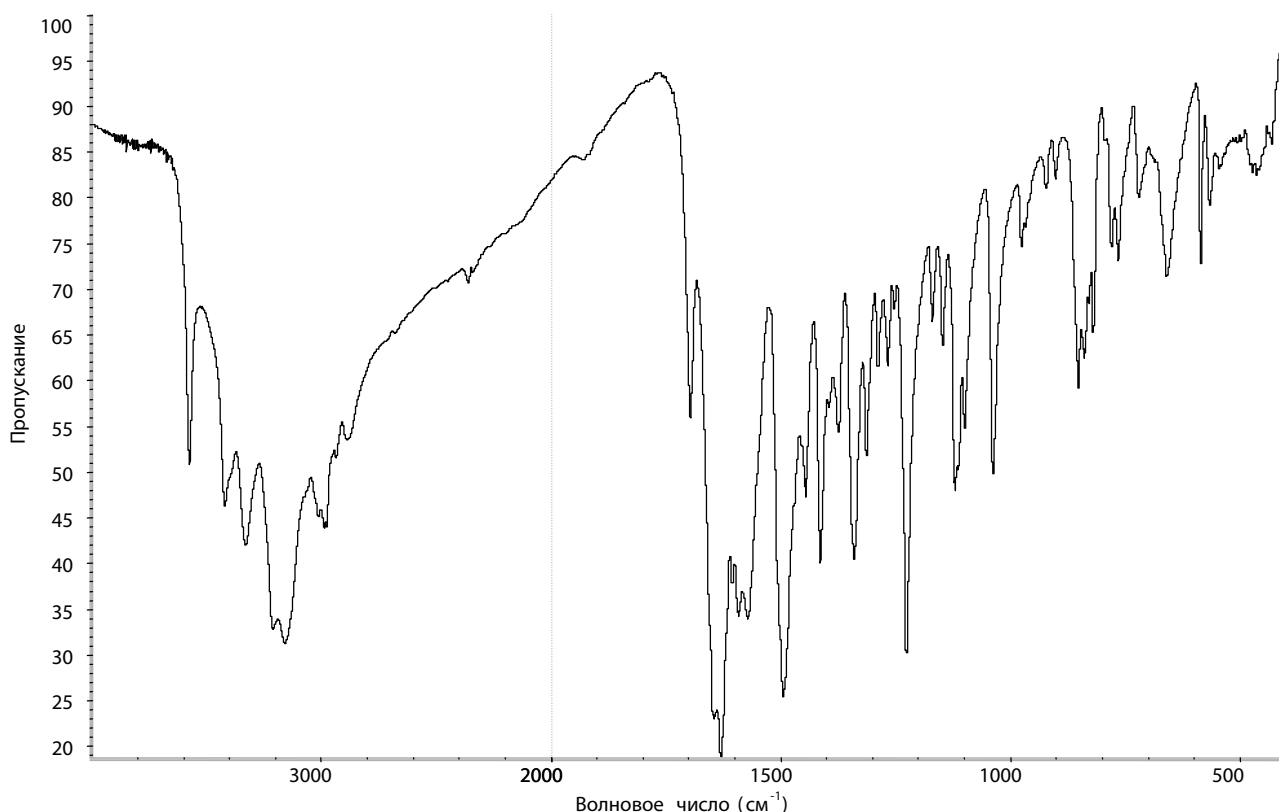


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО *этакридина лактата моногидрата* в дисках с калия бромидом Р.

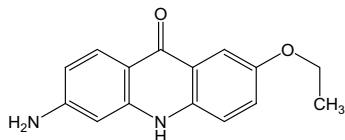
бавляют 60,0 мл уксусного ангидрида *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 34,34 мг  $C_{15}H_{15}N_3O \cdot C_3H_6O_3$ .

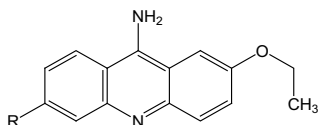
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ



А. 6-Амино-2-этоксиакридин-9(10*H*)-он.



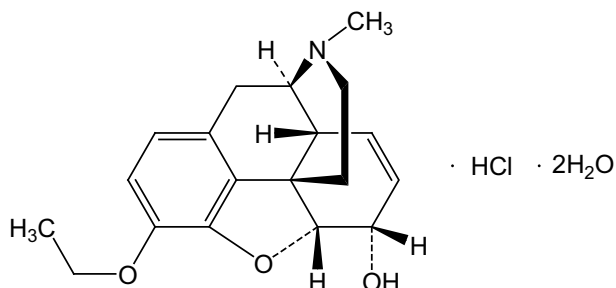
В. R = Cl: 6-Хлор-2-этоксиакридин-9-амин.

С. R = O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH: 2-[(9-Амино-7-этоксиакридин-3ил)окси]этанол.

## ЭТИЛМОРФИНА ГИДРОХЛОРИД

*Ethylmorphini hydrochloridum*

**ETHYLMORPHINE HYDROCHLORIDE**



$C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

М.м. 385,9

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Этилморфина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3-этокси-17-метилморфинан-6α-ола гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде и в 96% спирте, практически нерастворим в циклогексане.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: эталонный спектр этилморфина гидрохлорида по Европейской Фармакопее # или спектр, представленный на рисунке 1.

В. 0,5 г испытуемого образца помещают в пробирку, растворяют в 6 мл воды *P* и прибавляют 15 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида. Потирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой. Образуется белый кристаллический осадок. Осадок собирают, промывают и растворяют в 20 мл воды *P*, нагретой до температуры 80°C. Фильтруют и охлаждают в водяной бане. Полученный остаток сушат в вакууме в течение 12 ч. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов: от 85°C до 89°C.

С. К 10 мг испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты серной *P*, 0,05 мл раствора железа (III) хлорида *P2* и нагревают на водяной бане. Появляется синее окрашивание. Прибавляют 0,05 мл кислоты азотной *P*. Окрашивание раствора изменяется на красное.

Д. Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,500 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного *P* и 0,2 мл 0,02 *M* раствора кислоты хлористоводородной. Должно появиться красное окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,02 *M* раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на желтую.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -102 до -105 в пересчете на безводное вещество. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (б). 12,5 мг кодеина *P* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). 0,5 мл раствора сравнения (б) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

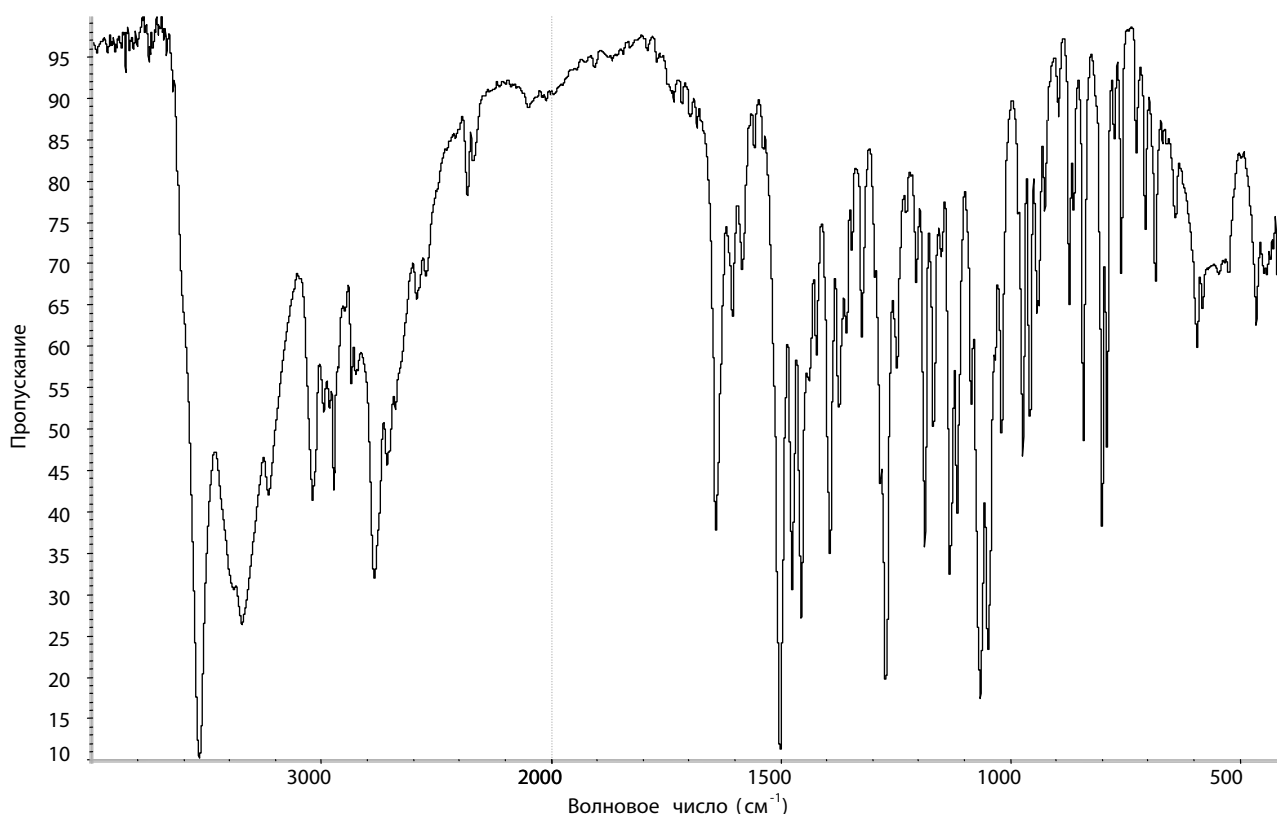


Рисунок 1. Спектр пропускания этилморфина гидрохлорида в дисках с калия бромидом Р.

*Раствор сравнения (d).* К 1,0 мл испытуемого раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (b) и доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
- температура: 30°C;
- подвижная фаза: к смеси из 12,5 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и 5 мл 20% (об/об) раствора *триэтиламина Р* в смеси из равных объемов *метанола Р* и *воды Р* прибавляют 1,25 г *натрия гептансульфоната Р* и доводят *водой Р* до объема 1000 мл. К 550 мл полученного раствора прибавляют 450 мл *метанола Р*;
- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;
- объем вводимой пробы: 10 мкл;
- время хроматографирования: 4-кратное время удерживания этилморфина.

*Относительное удерживание* (по отношению к этилморфину; время удерживания — около 6,2 мин): примесь В — около 0,7; примесь С — около 0,8; примесь D — около 1,3; примесь А — около 2,5.

*Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (d):

- разрешение: не менее 5 между пиками этилморфина и примеси С.

*Предельное содержание примесей* (для расчета содержания примесей умножают площади

пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D — 0,4):

- примеси А, В, D (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В и D, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- примесь С (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

- любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С и D, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- сумма примесей, кроме примеси С (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси С, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05%).

**Вода** (2.5.12). Не менее 8,0% и не более 10,0%. Определение проводят из 0,250 г испытуемого образца.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Этилморфина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 30 мл 96% спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

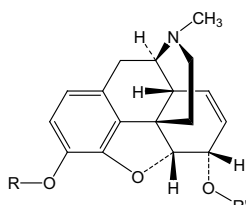
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 34,99 мг  $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ .

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

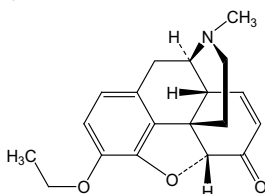
Специфицированные примеси: А, В, С, D.



А. R = R' =  $C_2H_5$ : 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3,6α-диэтокси-17-метилморфинан.

В. R = R' = H: Морфин.

С. R =  $CH_3$ , R' = H: Кодеин.

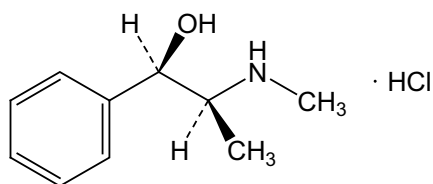


D. 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-этокси-17-метилморфинан-6-он (этилморфинон).

## ЭФЕДРИНА ГИДРОХЛОРИД

*Ephedrini hydrochloridum*

**EPHEDRINE HYDROCHLORIDE**



$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

М.м. 201,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфедрина гидрохлорид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (1R,2S)-2-

(метиламино)-1-фенилпропан-1-ола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, растворим в 96% спирте.

Температура плавления: около 219°C.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение» как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

# Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО эфедрина гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке 1.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО эфедрина гидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

Подвижная фаза: метиленхлорид Р — раствор аммиака концентрированный Р — 2-пропанол Р (5:15:80, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре 110°C в течение 5 мин.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Д. К 0,1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 1 мл воды Р, 0,2 мл раствора меди сульфата Р и 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р. Появляется фиолетовое окрашивание. Прибавляют 2 мл метиленхлорида Р и встряхивают. В нижнем (органическом) слое появляется темно-серое окрашивание, а в верхнем (водном) слое — синее окрашивание.

Е. К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,00 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.



**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность**. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного Р и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

**Удельное оптическое вращения** (2.2.7). От -33,5 до -35,5 в пересчете на сухое вещество. 12,5 мл раствора S доводят водой Р до объема 25,0 мл.

**Сопутствующие примеси**. Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор**. 75 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (а)**. 2,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

**Раствор сравнения (б)**. 5 мг испытуемого образца и 5 мг ФСО псевдоэфедрина гидрохлорида растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем фенилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза: метанол Р — раствор 11,6 г/л аммония ацетата Р, доведенного кислотой уксусной ледяной Р до рН 4,0, (6:94, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 257 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания эфедрина.

**Относительное удерживание** (по отношению к эфедрину; время удерживания — около 8 мин): примесь В — около 1,1; примесь А — около 1,4.

**Пригодность хроматографической системы**: раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками эфедрина и примеси В.

**Предельное содержание примесей** (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 0,4):

– примесь А (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неспецифицированные примеси (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей кроме примеси А (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого

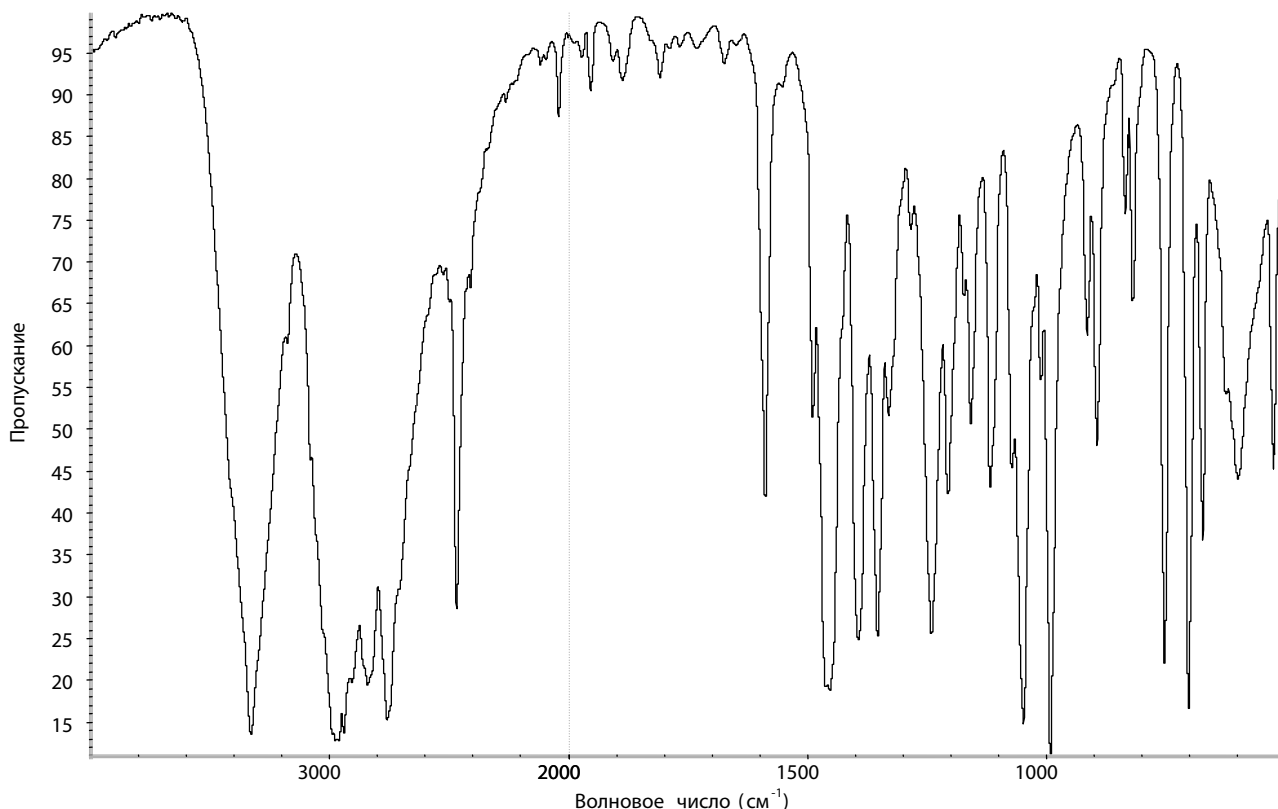


Рисунок. 1 Инфракрасный спектр пропускания ФСО эфедрина гидрохлорида в дисках с калия бромидом Р.

раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01 % (100 ppm). Используют раствор S.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14 метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Эфедрина гидрохлорид в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 50 мл 96 % спирта Р, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,17 мг  $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ .

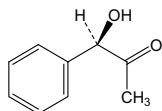
#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

#### ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси: А.*

*Другие обнаруживаемые примеси* (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В.

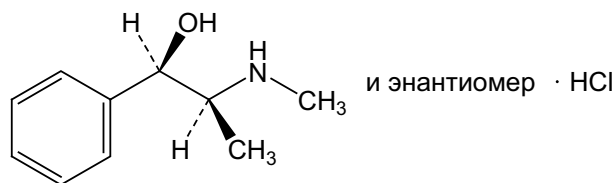


А. (—)-(1R)-1-Гидрокси-1-фенилпропан-2-он.  
В. Псевдоэфедрин.

## ЭФЕДРИНА ГИДРОХЛОРИД РАЦЕМИЧЕСКИЙ

*Ephedrine racemici hydrochloridum*

**EPHEDRINE HYDROCHLORIDE, RACEMIC**



$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

М.м. 201,7

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфедрина гидрохлорид рацемический содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % (1RS,2SR)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

#### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 188°C.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

*Первая идентификация: В, Е.*

*Вторая идентификация: А, С, D, Е.*

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Угол оптического вращения» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Приготовление:* в дисках.

*Сравнение:* ФСО эфедрина гидрохлорида рацемического # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

**Д.** К 0,1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 1 мл воды Р, 0,2 мл раствора меди сульфата Р и 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р. Появляется фиолетовое окрашивание. Прибавляют 2 мл эфира Р и встряхивают. В эфирном слое появляется красно-фиолетовое окрашивание, а в водном слое — синее окрашивание.

**Е.** К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 5,00 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность**. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного Р и 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,2 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

**Угол оптического вращения** (2.2.7). От +0,2° до -0,2°. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

**Сопутствующие примеси**. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор (а)**. 0,20 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Испытуемый раствор (б)**. 1 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом Р до объема 10 мл.

**Раствор сравнения (а)**. 20 мг ФСО эфедрина гидрохлорида рацемического растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения (б)**. 1 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом Р до объема 200 мл.

**Пластика**: ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

**Подвижная фаза**: хлороформ Р — раствор аммиака концентрированный Р — 2-пропанол Р (5:15:80, об/об/об).

**Наносимый объем пробы**: 10 мкл.

**Фронт подвижной фазы**: не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание**: на воздухе.

**Проявление**: пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре 110°C в течение 5 мин.

**Предельное содержание примесей**:

— **любая примесь** (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пятна, которые светлее фона.

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,01 % (100 ppm). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105°C.

**Сульфатная зола** (2.4.14 метод А). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Эфедрина гидрохлорид рацемический в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

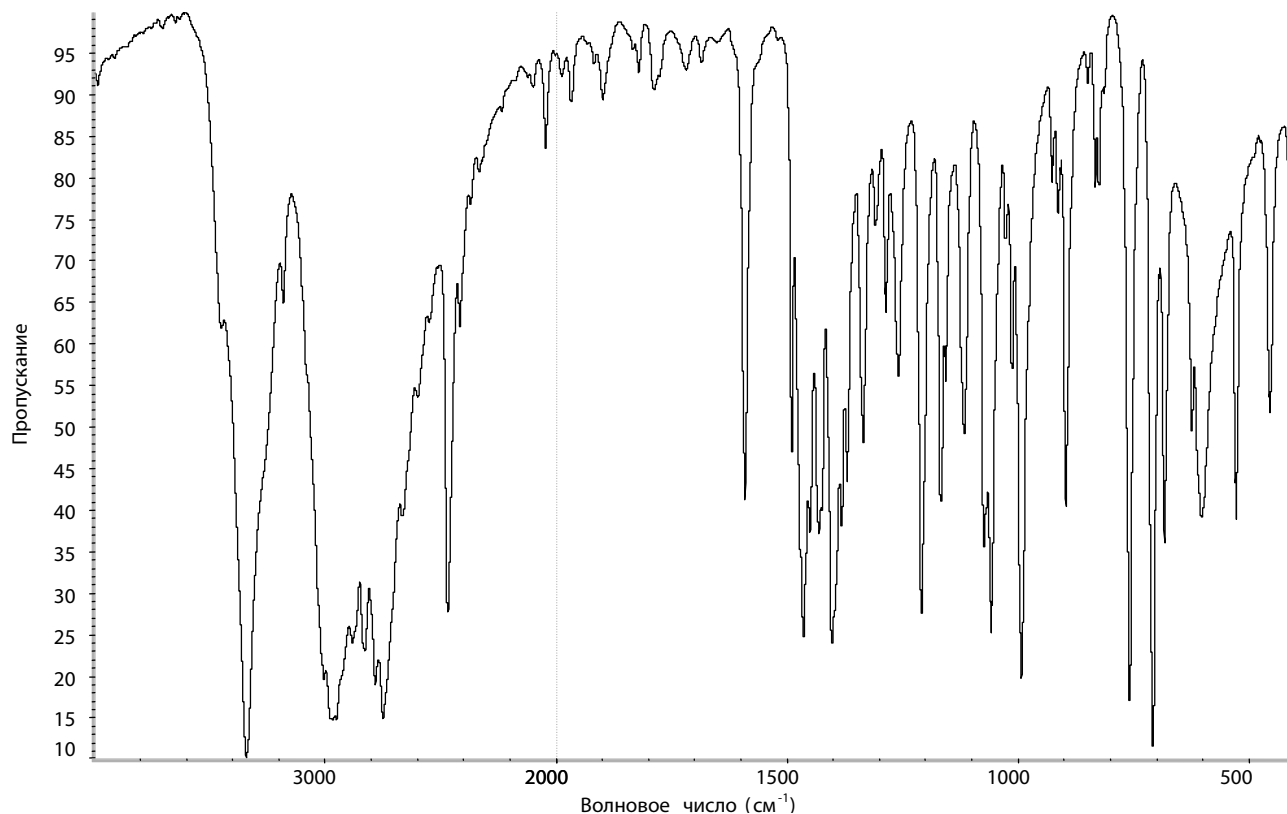


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО эфедрина гидрохлорида рацемического в дисках с калия бромидом Р.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,170 г испытуемого образца растворяют в 30 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 5,0 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 20,17 мг  $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ .

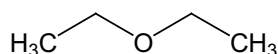
## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ЭФИР

*Aether*

**ETHER**



$C_4H_{10}O$

М.м. 74,1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфир — диэтиловый эфир, который может содержать нелетучие антиоксиданты в определенной концентрации.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость, летучая, легко воспламеняется.

Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, метилхлоридом и жирными маслами.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Относительная плотность» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Температурные пределы перегонки» как указано в разделе «Испытания».

## ИСПЫТАНИЯ

**Кислотность.** К 20 мл 96 % спирта *P* прибавляют 0,25 мл раствора бромтимолового синего *P1* и по каплям 0,02 *M* раствор натрия гидроксида до окрашивания раствора в синий цвет, устойчивый в течение 30 с. Прибавляют 25 мл испытуемого образца, встряхивают и прибавляют по каплям 0,02 *M* раствор натрия гидроксида до окрашивания раствора в синий цвет, устойчивый в течение 30 с. При этом должно быть израсходовано не более 0,4 мл 0,02 *M* раствора натрия гидроксида.

**Относительная плотность** (2.2.5). От 0,714 до 0,716.

**Температурные пределы перегонки** (2.2.11). Испытание проводят при соответствии испытуемого образца требованиям испытания «Пероксиды». От 34,0°C до 35,0°C. Ис-

пытание проводят с использованием закрытого способа нагревания; при этом избегают нагревания колбы выше уровня жидкости.

**Нелетучие вещества.** Испытание проводят при соответствии испытуемого образца требованиям испытания «Пероксиды». Не более 20 мг/л. 50 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг.

**Вещества с посторонним запахом.** Бумажный фильтр диаметром 80 мм смачивают 5 мл испытуемого образца и оставляют до полного испарения. Сразу после испарения не должно обнаруживаться посторонних запахов.

**Альдегиды.** 10,0 мл испытуемого образца помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 1 мл щелочного раствора калия тетраидомеркурата *P*, встряхивают в течение 10 с и выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте. Нижний опалесцирующий слой может иметь желтый или красновато-коричневый цвет, но не серый или черный.

**Пероксиды.** В цилиндр с притертой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 15 мм помещают 8 мл раствора крахмала с калия йодидом *P* и заполняют испытуемым образцом до объема 12 мл, перемешивают и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Не должно появляться окрашивание.

**Вода** (2.5.12). Не более 2 г/л. Определение проводят из 20 мл испытуемого образца.

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Эфир в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 8°C до 15°C.

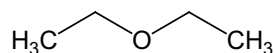
## МАРКИРОВКА

Указывают название и концентрацию добавленного нелетучего антиоксиданта.

## ЭФИР АНЕСТЕЗИРУЮЩИЙ

*Aether anaestheticus*

**ETHER, ANAESTHETIC**



$C_4H_{10}O$

М.м. 74,1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфир — диэтиловый эфир, который может содержать нелетучие антиоксиданты в определенной концентрации.

## ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная жидкость, летучая, легкоподвижная, легко воспламеняется.

Растворим в 15 частях воды, смешивается с 96 % спиртом и жирными маслами.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Относительная плотность» как указано в разделе «Испытания».

**В.** Испытуемый образец выдерживает испытание «Температурные пределы перегонки» как указано в разделе «Испытания».

## ИСПЫТАНИЯ

**Относительная плотность** (2.2.5). От 0,714 до 0,716.

**Температурные пределы перегонки** (2.2.11). Испытание проводят при соответствии испытуемого образца требованиям испытания «Пероксиды». От 34,0°C до 35,0°C. Испытание проводят с использованием закрытого способа нагревания; при этом избегают нагревания колбы выше уровня жидкости.

**Кислотность.** К 20 мл 96 % спирта *P* прибавляют 0,25 мл раствора бромтимолового синего *P1* и по каплям 0,02 *M* раствор натрия гидроксида до окрашивания раствора в синий цвет, устойчивый в течение 30 с. Прибавляют 25 мл испытуемого образца, встряхивают и прибавляют по каплям 0,02 *M* раствор натрия гидроксида до окрашивания раствора в синий цвет, устойчивый в течение 30 с. При этом должно быть израсходовано не более 0,4 мл 0,02 *M* раствора натрия гидроксида.

**Ацетон и альдегиды.** 10,0 мл испытуемого образца помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 1 мл щелочного раствора калия тетраиодмеркурата *P*, встряхивают в течение 10 с и выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте. Нижний слой должен приобрести только легкую опалесценцию.

Если испытуемый образец не выдерживает данное испытание, но соответствует требованиям испытания «Пероксиды», то 40 мл испытуемого образца перегоняют до объема 5 мл. Дистиллят собирают в колбу, которая помещена в ледяную баню. 10,0 мл полученного дистиллята должны выдерживать испытание на «Ацетон и альдегиды».

**Пероксиды.** В цилиндр с притертой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 15 мм помещают 8 мл раствора крахмала с калия йодидом *P* и заполняют испытуемым образцом до объема 12 мл, интенсивно встряхивают и выдерживают в защищенном от света месте в течение 30 мин. Не должно появляться окрашивание.

**Нелетучие вещества.** Испытание проводят при соответствии испытуемого образца требованиям испытания «Пероксиды». Не более 20 мг/л. 50 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане досуха и высушивают при температуре от 100°C до 105°C. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг.

**Вещества с посторонним запахом.** Бумажный фильтр диаметром 80 мм смачивают 5 мл испытуемого образца и оставляют до полного испарения. Сразу после испарения не должно обнаруживаться посторонних запахов.

**Вода** (2.5.12). Не более 2 г/л. Определение проводят из 20 мл испытуемого образца.

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Эфир в условиях испытаний не обладает антимикробным действием.

## ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 8°C до 15°C. Во избежание быстрого ухудшения качества контейнер заполняют доверху.

## МАРКИРОВКА

Указывают название и концентрацию добавленного нелетучего антиоксиданта.



## ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ

### ВВЕДЕНИЕ

Частные статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь на лекарственное растительное сырье (ЛРС) применяются для поддержания приемлемого качества лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

Требования по качеству, предъявляемые к ЛРС, гармонизированы с Европейской Фармакопеей с учетом национальных требований.

Статьи перечислены в алфавитном порядке по названиям на русском языке. Названия ЛРС, отсутствующего в Европейской Фармакопее, обозначены значком «\*» около наименования на английском языке. Статьи и нормы, соответствующие требованиям Европейской Фармакопеи, обозначены значком «ЕФ». В случае если в частной фармакопейной статье ГФ РБ указаны два или более названия ЛРС, в нормативной документации следует использовать первое из них.

В частных статьях ГФ РБ приведены требования к цельному лекарственному растительному сырью, допускаемому к переработке, если иного не указано в статье. Общие требования, в том числе значения и допустимые нормы при ситовом анализе, к измельченному лекарственному растительному сырью описаны в общей статье «Сборы», если не указано иное в частных фармакопейных статьях. Степень измельчения указывают в скобках: например, измельченное сырье с частицами, проходящими сквозь сито с размером стороны отверстия 5600 мкм, обозначают как измельченное сырье (5600).

При количественном определении содержания активных веществ необходимость пересчета на сухое сырье (с учетом потери в массе при высушивании (2.2.32)) или на безводное сырье (с учетом содержания воды (2.2.13)) отмечают в разделе «Определение».

## ВАЛЕРИАНЫ КОРНЕВИЩА С КОРНЯМИ

*Valerianae rhizomata cum radicibus*

### VALERIAN ROOT

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные целые или фрагментированные подземные части растения *Valeriana officinalis* L. s.l., включая корневища с корнями и столонами.

Содержат:

– *цельное и фрагментированное сырье*: не менее 0,17% (м/м) суммы сесквитерпено-

вых кислот в пересчете на валереновую кислоту ( $C_{15}H_{22}O_2$ , М.м. 234,3) в сухом сырье или не менее 0,70% валепотриатов в пересчете на пирилеивую соль валтрата в сухом сырье;

– *измельченное сырье*: не менее 0,10% (м/м) суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту ( $C_{15}H_{22}O_2$ , М.м. 234,3) в сухом сырье или не менее 0,70% валепотриатов в пересчете на пирилеивую соль валтрата в сухом сырье.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки (#2.8.3).** Корневища от желтовато-серого до бледного коричневатого цвета, от конической до цилиндрической формы, длиной приблизительно до 50 мм и диаметром 30 мм, основание удлинненное или сжатое, обычно полностью покрытое многочисленными корнями. На верхушке обычно имеется чашеобразный рубец от надземных частей; иногда присутствуют основания стеблей. На продольном разрезе в центре сердцевины видна полость с поперечными перегородками. Корни многочисленные, почти цилиндрической формы, цвет такой же, как у корневищ, диаметром от 1 до 3 мм, длина иногда превышает 100 мм. Присутствует небольшое количество нитевидных хрупких вторичных корней. На столонах имеются выступающие узлы, разделенные бороздчатыми междоузлиями длиной от 20 мм до 50 мм, имеющими волокнистый излом.

**В. Микроскопия (#2.8.3).** Исследуют измельченное сырье (355) (2.9.12). Цвет от бледного желтовато-серого до бледного серовато-коричневого. Видны: клетки, содержащие бледно-коричневую смолу или каплевидные включения эфирного масла; группы небольших прямоугольных склерид с толстыми стенками; редкие группы более крупных склерид основания стебля с более тонкими клеточными стенками; лигнифицированные сосуды с сетчатыми утолщениями, встречающиеся группами или по отдельности; отдельные фрагменты клеток коры и эпидермических клеток, на некоторых имеются корневые волоски; редкие фрагменты пробки.

При использовании 50% (об/об) раствора глицерина Р в измельченном сырье (355) видны многочисленные крахмальные зерна, в основном сложные, содержащие до 4–6 составляющих, но часто распадающиеся на отдельные гранулы округлой или неправильной формы диаметром до 15 мкм; большинство гранул имеют не отчетливые трещинки или радиальный центр наложения.

**ЕФ С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

*Испытуемый раствор.* 1 г измельченного сырья (355) (2.9.12) суспендируют в 10 мл метанола Р и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. Надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Используют фильтрат.

**Раствор сравнения.** 5 мг кислоты ацетоксивалереновой *P* и 5 мг кислоты валереновой *P* растворяют в 20 мл метанола *P*.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P* (5—40 мкм) [или ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P* (2—10 мкм)].

**Подвижная фаза:** кислота уксусная ледяная *P* — этилацетат *P* — циклогексан *P* (2:38:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 20 мкл [5 мкл] в виде полос.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см [6 см] от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида *P*. Нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 5—10 мин. Просматривают при дневном свете.

**Результаты:** ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться и другие зоны фиолетового цвета.

Верх хроматографической пластинки	
Валереновая кислота: зона фиолетового цвета	Зона фиолетового цвета (валереновая кислота)
Ацетоксивалереновая кислота: зона фиолетового цвета	Зона фиолетового цвета (ацетоксивалереновая кислота)
	Две слабые или очень слабые зоны фиолетового цвета
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

**D.** 10 мл раствора А, приготовленного как указано в разделе «Количественное определение», выпаривают под вакуумом на водяной бане при температуре от 70°C до 80°C. К полученному остатку прибавляют 5 мл кислоты уксусной ледяной *P* и 5 мл кислоты хлористоводородной *P1*. Появляется желто-зеленое окрашивание, постепенно переходящее в интенсивное синее окрашивание.

## ИСПЫТАНИЯ

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: остатки листьев и стеблей, в том числе и отделенные при анализе, а также старые отмершие корневища — не более 5%. Органические примеси: не более 2%. Минеральные примеси: не более 1%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 15,0%. 1,000 г измельченного сырья (2000) (2.9.12) сушат при температуре 105°C.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 13,0%.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте** (2.8.1). Не более 10,0%.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**ЕФ** **Определение содержания суммы сесквитерпеновых кислот.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 1,50 г измельченного сырья (710) (2.9.12) помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл со шлифом, прибавляют 20 мл метанола *P1*, перемешивают и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают и фильтруют. Фильтр с остатком помещают в ту же круглодонную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл метанола *P1* и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 15 мин. Охлаждают и фильтруют. Фильтраты объединяют и доводят метанолом *P1* до объема 50,0 мл, ополаскивая круглодонную колбу и фильтр этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** Количество ФСО сухого экстракта валерианы стандартизованного, соответствующее 1,0 мг валереновой кислоты, растворяют в метаноле *P1* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

**Условия хроматографирования:**

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза:

— подвижная фаза А: ацетонитрил *P* — раствор 5 г/л фосфорной кислоты *P* (20:80, об/об);

— подвижная фаза В: раствор 5 г/л фосфорной кислоты *P* — ацетонитрил *P* (20:80, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—5	55	45
5—18	55 → 20	45 → 80
18—20	20	80

— скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

— объем вводимой пробы: 20 мкл.

**Идентификация пиков:** для идентификации пиков ацетоксивалереновой кислоты и валереновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения используют хроматограмму, прилагаемую к ФСО сухого экстракта валерианы стандартизованного.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

— относительное время удерживания (по отношению к валереновой кислоте; время удерживания около 21 мин): ацетоксивалереновая кислота — около 0,5.

Содержание суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту в процентах рассчитывают по формуле:



$$\frac{(S_1 + S_2) \cdot m_2 \cdot P \cdot 5}{S_3 \cdot m_1},$$

где:

$S_1$  — площадь пика ацетоксивалереновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_2$  — площадь пика валереновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_3$  — площадь пика валереновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения;

$m_1$  — масса навески испытуемого сырья, г;

$m_2$  — масса навески ФСО сухого экстракта валерианы стандартизированного, г;

$P$  — содержание валереновой кислоты в ФСО сухого экстракта валерианы стандартизированного, %.

**Определение содержания валепотриатов в пересчете на пирилиевую соль валтрата.** К 2,000 г измельченного сырья (710) (2.9.12) прибавляют 200 мл смеси спирт (95 %, об/об)  $P$  — хлороформ  $P$  (5:95, об/об) и встряхивают в течение 1 ч. Содержимое колбы фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 250 мл, промывая остаток на фильтре смесью спирт (95 %, об/об)  $P$  — хлороформ  $P$  (5:95, об/об) порциями по 20 мл, 20 мл и 10 мл и присоединяя промывную жидкость к фильтрату в мерной колбе, и доводят до объема 250,0 мл этим же растворителем (раствор А).

**Испытуемый раствор.** 50,0 мл раствора А выпаривают досуха под вакуумом при остаточном давлении 20—40 мм рт. ст. при температуре не выше 45°C. К полученному остатку прибавляют 50,0 мл смеси кислота хлористоводородная  $P$  — кислота уксусная ледяная  $P$  (36:25, об/об), встряхивают в течение 20 мин и выдерживают в течение 16—18 ч. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента».

**Компенсационный раствор.** Кислота хлористоводородная  $P$  — кислота уксусная ледяная  $P$  (36:25, об/об).

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при 597 нм.

Содержание валепотриатов в пересчете на пирилиевую соль валтрата в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 250}{m \cdot 91,1},$$

где:

91,1 — удельный показатель поглощения пирилиевой соли валтрата;

$A$  — оптическая плотность испытуемого раствора;

$m$  — масса навески испытуемого сырья, г.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ГОРЦА ПЕРЕЧНОГО ТРАВА (ВОДЯНОГО ПЕРЦА ТРАВА)

*Polygoni hydropiperis herba*

**WATER PIPER HERBA\***

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранная в фазу цветения и высушенная трава однолетнего травянистого растения *Polygonum hydropiper* L. Содержит не менее 0,50 % суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин ( $C_{15}H_{10}O_7$ ; М.м. 302,2) в сухом сырье.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки (#2.8.3).** Цельные или частично измельченные цветоносные олиственные побеги длиной до 45 см без грубых нижних частей, с плодами разной степени зрелости. Стебли цилиндрические со вздутыми узлами. Листья очередные, короткочерешковые, продолговато-ланцетные, заостренные или туповатые, цельнокрайние, голые, длиной до 9 см, шириной до 1,8 см. У основания черешков находятся два прилистника, сросшиеся в пленчатые стеблеобъемлющие цилиндрические раструбы длиной до 1,5 см. Поверхность раструбов голая, верхний край с короткими (2 мм) щетинками. Соцветия — тонкие прерывистые кисти длиной до 6 см, цветки на коротких цветоножках. Околоцветник венчиковидный с 4-5 туповатыми долями длиной 3—4 мм, покрытыми многочисленными бурыми точками (вместилища). Тычинок 6, реже 8, пестик с верхней одногнездной завязью и 2-3 столбиками. Плоды — яйцевидно-эллиптические орешки, с одной стороны плоские, с другой — выпуклые, заключенные в остающийся околоцветник. Цвет стеблей зеленый или красноватый, листьев — зеленый, раструбов — красноватый, цветков — зеленоватый или розоватый, плодов — черный. Запах отсутствует.

**В. Микроскопия (#2.8.3).** При просматривании листа с поверхности видны: клетки эпидермиса с извилистыми стенками; устьица с обеих сторон листа, окружены 2—4 околоустьичными клетками (аномоцитный тип). На поверхности имеются мелкие бесцветные или светло-коричневые железки, состоящие из 2—4 клеток. По краю пластинки и по жилке с нижней стороны листа расположены конусовидные пучковые волоски, сросшиеся из нескольких клеток. В мезофилле листа многочисленные крупные острые конические друзы оксалата кальция и крупные округлые или овальные схиогенные вместилища с содержимым светло-коричневого, коричневого или золотисто-желтого цвета. Наиболее важным диагностическим признаком, позволяющим отличить в сырье *P. hydropiper* от близких видов, является наличие погруженных вместилищ в паренхиме всех надземных органов — листа, стебля, околоцветника и раструба. Из других видов горцев вместилища встречаются у горца мягкого только в мезофилле листа.

С. К 1 г измельченного сырья (710) (2.9.12) прибавляют 20 мл воды Р, кипятят в течение 5 мин и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 3 мл раствора 10 г/л алюминия хлорида Р в спирте (95%, об/об) Р. Появляется желто-зеленое окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: побуревшие, почерневшие и пожелтевшие части растения — не более 5%. Органические примеси: не более 3%. Минеральные примеси: не более 0,5%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 14,0%. 2,000 г измельченного сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 8,0%.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г измельченного сырья (710) (2.9.12) помещают в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавляют 30 мл 1% (об/об) раствора кислоты хлористоводородной Р в спирте (90%, об/об) Р и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин. Охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию повторяют еще 1 раз как указано выше, затем 1 раз с использованием спирта (90%, об/об) Р в течение 30 мин. Извлечения фильтруют через тот же фильтр в ту же мерную колбу, промывают фильтр спиртом (90%, об/об) Р и доводят спиртом (90%, об/об) Р до объема 100,0 мл (раствор А).

**Испытуемый раствор.** К 2,0 мл раствора А прибавляют 1,0 мл раствора 10 г/л алюминия хлорида в спирте (95%, об/об) Р и доводят спиртом (95%, об/об) Р до объема 25,0 мл.

**Компенсационный раствор.** 2,0 мл раствора А доводят спиртом (95%, об/об) Р до объема 25,0 мл.

Через 20 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при 430 нм.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 1250}{m \cdot 764,6},$$

где:

764,6 — удельный показатель поглощения комплекса кверцетина с алюминия хлоридом при 430 нм;

А — оптическая плотность испытуемого раствора;

м — масса навески испытуемого сырья, г.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ГОРЦА ПОЧЕЧУЙНОГО ТРАВА

*Polygoni persicariae herba*

**SPOTTED LADYSTHUMB\***

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранная в фазу цветения и высушенная трава однолетнего травянистого растения *Polygonum persicaria* L.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Цельные или частично измельченные цветоносные олиственные побеги длиной до 40 см без грубых нижних частей, с плодами разной степени зрелости. Стебли ветвистые или простые, продольно-бороздчатые, со вздутыми узлами. Листья очередные, короткочерешковые, ланцетные, длинно-заостренные с клиновидным основанием, на верхней стороне с темным пятном или без него, цельнокрайние, длиной до 16 см, шириной до 2,5 см. Находящиеся при основании черешков листьев пленчатые раструбы покрыты прижатыми волосками и плотно охватывают стебли, по верхнему краю с ресничками длиной от 0,2 мм до 4,5 мм. Соцветия верхушечные, густые колосовидные кисти. Цветки мелкие, с простым глубоко 4-5-рассеченным околоцветником, длиной около 2—3,5 мм. Доли околоцветника и цветонос с единичными железками (увеличение 10×). Плоды трехгранные, чечевицеобразные или плоские с одной или с обеих сторон, орешки длиной 2,2—2,9 мм, шириной 1,6—2 мм, блестящие, черные или темно-коричневые. Цвет стеблей зеленый, иногда с коричневатым оттенком; листьев — с верхней стороны зеленый, с нижней — серовато-зеленый; околоцветника — розовый, реже белый, при основании зеленоватый. Запах отсутствует.

**В. Микроскопия** (#2.8.3). При просматривании листа с поверхности видны клетки верхнего эпидермиса с прямыми стенками, нижнего — с извилистыми. Устьица с 2—4 околоустьичными клетками, иногда они окружены 2 клетками, расположенными вдоль устьичной щели (аномоцитный тип). На обеих поверхностях листа имеются железки на 2—4-клеточной ножке с головкой из 8 (12—16) клеток, реже с 2—4-клеточной головкой с красновато-коричневым содержимым или бесцветные. По всей пластинке листа и по краю встречаются пучковые волоски, образованные 2—5 сросшимися клетками, которые на верхушке волоска часто слегка расходятся. В мезофилле листа крупные друзы оксалата кальция. На эпидермисе стебля и раструба, кроме вышеперечисленных признаков, встречаются пленчатые волоски, состоящие из нескольких рядов клеток и имеющие 2-клеточное основание. В ткани околоцветника — призматические кристаллы оксалата кальция.

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: побуревшие, почерневшие,

пожелтевшие части растения — не более 10 %. Органические примеси: не более 3 %. Минеральной примеси: не более 1 %.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 13,0 %. 2,000 г измельченного сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 10,0 %.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ДЕВЯСИЛА ЦВЕТКИ

*Inulae helenii flores*

**ELECAMPANE FLOWER\***

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранные в начале цветения и высушенные цветочные корзинки многолетнего травянистого растения *Inula helenium* L. Содержат не менее 3,0 % суммы фенольных соединений в пересчете на кверцетин ( $C_{15}H_{10}O_7$ ; М.м. 302,2) в сухом сырье.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Цельные и распавшиеся цветочные корзинки, отдельные ложноязычковые и трубчатые цветки, семянки с хохолком, цветоложа распавшихся соцветий. Корзинки диаметром до 6 см. Краевые цветки ложноязычковые, пестичные, длиной до 3,5 см; трубка венчика длиной 6—7 мм, на одну треть короче хохолка, язычки остротрехзубчатые, длиной 2,6—3,0 см, шириной 1,0—1,5 см. Срединные цветки трубчатые, обоополые, многочисленные, с пятью зубцами, длиной до 1,5 см, немного длиннее хохолков или равны им. Тычинок 5; пыльники сросшиеся в трубку. Пестик с нижней завязью, длинным тонким столбиком и двумя рыльцами. Плод — четырехгранная коричневая семянка, длиной 4—5 мм, с хохолком вдвое длиннее семянки. Обертка с многочисленными черепитчатыми листочками; внутренние листочки обертки сверху расширенные, тупые, наружные — более короткие, яйцевидные, травянистые, серо-войлочные. Цвет цветков от светло-желтого до желтого, листочков обертки — от зеленого до коричневато-зеленого, семян — от светло-зеленого до светло-коричневого. Запах слабый, ароматный.

**В. Микроскопия** (#2.8.3). При просмотре ложноязычковых цветков с поверхности видны удлиненные клетки эпидермиса с прямыми стенками и округлыми хромопластами. Клетки эпидермиса трубчатых цветков продольно-вытянутые с прямыми стенками, по краю зубчиков сосочковидные. На поверхности ложноязычковых и трубчатых цветков имеются много-

численные эфирномасличные железки. Железки многоклеточные, их выделительные клетки расположены в один или два ряда (вид сбоку), при просмотре сверху железки видны в виде овальных образований с поперечной перегородкой. На верхушке завязи ложноязычковых и трубчатых цветков виден хохолок, состоящий из тонких щетинок, сросшихся друг с другом у основания. Пыльцевые зерна округлые или трехлопастные, трехбороздно-поровые, с шиповатой экзиной. Эпидермис внутреннего листочка обертки состоит из узких и сильно вытянутых прямостенных клеток, в верхней части — из многоугольных и слегка вытянутых клеток, стенки которых пронизаны порами. Клетки эпидермиса внутренней стороны наружного листочка обертки многоугольные, слегка вытянутые, прямостенные, пронизанные порами, без устьиц, наружной стороны — с прямыми или слабоизвилистыми стенками и устьицами, окруженными 4—7 околоустьичными клетками (аномоцитный тип). Над жилкой клетки эпидермиса многоугольные вытянутые. Волоски многочисленные, разнообразные по строению. По краю внутреннего листочка обертки встречаются простые одноклеточные тонко- или толстостенные волоски, представляющие собой выросты клеток эпидермиса, нередко сросшиеся по несколько, по верхнему краю волоски с более округлым основанием и более вытянутой верхушкой. Простые многоклеточные волоски, состоящие из одной или нескольких коротких клеток с тонкими, реже утолщенными оболочками, и прямой или извилистой конечной клетки различной длины с толстыми стенками и заостренным концом, густо покрывают всю поверхность листочков обертки, особенно наружного листочка и его край, образуя войлочное опушение. Простые короткие одноклеточные волоски с расширенным основанием, встречаются по всей поверхности листочков обертки. При отделении волосков на месте их прикрепления остаются круглые валики. Эфирномасличные железки на листочках обертки такого же строения, как и на цветках. На поверхности ложноязычковых и трубчатых цветков волоски встречаются редко.

**С. Тонкослойная хроматография** (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** К 1,00 г измельченного сырья (355) (2.9.12) прибавляют 20 мл 96 % спирта *P* и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр.

**Раствор сравнения.** 25 мг кверцетина *P* растворяют в 25 мл 96 % спирта *P*.

**Пластика:** ТСХ пластика со слоем подходящего силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** толуол *P* — этилацетат *P* — кислота уксусная ледяная *P* (36:12:5, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 30 мкл испытуемого раствора в виде полосы и 5 мкл раствора сравнения.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 15 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин, затем охлаждают на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 20 г/л алюминия хлорида *P* в 96% спирте *P*. Просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты:** ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора.

Верх хроматографической пластинки	
	Флуоресцирующая зона фиолетового цвета
Кверцетин: флуоресцирующая зона желтого цвета	Флуоресцирующая зона желтого цвета (кверцетин)
	Флуоресцирующая зона желто-коричневого цвета
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

**D.** На хроматограмме испытуемого раствора, полученного в разделе «Количественное определение» обнаруживаются пики 1, 2, 3, 4, 5 (рисунок 1).

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси (#2.8.2).** Несырьевые части растения: кусочки стеблей, цветоносов и листьев — не более 3%. Органические примеси: не более 2%. Минеральные примеси: не более 1%.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 14,0%. 2,000 г измельченного сырья (2000) (2.9.12) сушат при температуре 105°C.

**Общая зола (2.4.16).** Не более 10,0%.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте (2.8.1).** Не более 4,0%.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 1,000 г измельченного сырья (355) (2.9.12) помещают в круглодонную колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 40,0 мл спирта (60%, об/об) *P*, взвешивают с точностью до 0,01 г и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин. Охлаждают, доводят массу до первоначальной спиртом (60%, об/об) *P* и центрифугируют в течение 5 мин со скоростью 3000 об/мин. Надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

**Раствор сравнения.** 10,0 мг кверцетина *P* растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем

октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— температура: 30°C;

— подвижная фаза: ацетонитрил *P* — 0,01 М раствор калия дигидрофосфата *P*, доведенный кислотой фосфорной *P* до pH 3,0±0,2 (20:80, об/об);

— скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 340 нм;

— объем вводимой пробы: 10 мкл.

Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на кверцетин в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_1 \cdot m_2 \cdot 0,16}{A_2 \cdot m_1},$$

где:

$A_1$  — сумма площадей пиков 1, 2, 3, 4, 5 на хроматограмме испытуемого раствора;

$A_2$  — площадь пика кверцетина на хроматограмме раствора сравнения;

$m_1$  — масса навески испытуемого сырья, г;

$m_2$  — масса навески кверцетина *P*, мг.

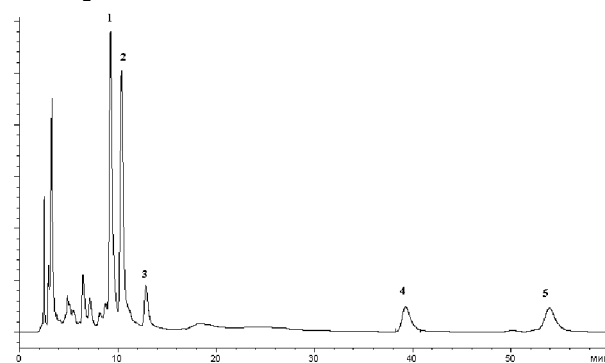


Рисунок 1. Хроматограмма испытуемого раствора.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

### ДОННИКА ТРАВА

*Meliloti herba*

#### MELILOT

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранная в фазу цветения и высушенная трава двухлетнего травянистого растения *Melilotus officinalis* (L.) Lam. и *Melilotus altissimus* Thuil. Содержит не менее 0,3% кумарина ( $C_9H_6O_2$ ; *M.m.* 146,1) в пересчете на сухое сырье.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**A. Внешние признаки (#2.8.3).** Цельные олиственные цветущие верхушки и боковые веточки растений со стеблем длиной до 30 см и диаметром до 3 мм. Прилистники ланцет-

ные или шиловидные, цельнокрайние, редко, у самых нижних листьев, с 1—2 зубчиками. Нижние листья обратнойцевидные, верхние — продолговатые или ланцетные, по краю с обеих сторон с 10—13 неровными зубчиками у *M. officinalis* и с 8—20 зубчиками у *M. altissimus*. Цветки мотыльковые, мелкие, длиной от 5 до 7 мм. Чашечка колокольчатая, пятизубчатая, остающаяся при плоде, голая у донника лекарственного и опушенная у донника рослого. Иногда встречаются в незначительном количестве мелкие незрелые плоды — бобы длиной от 3 до 5 мм, неясносетчатые или поперечно-морщинистые, голые или покрытые редкими волосками. Семя одно, реже два. Цвет стеблей, чашечек и плодов — зеленый, венчиков — желтый. Запах ароматный, свежего сена (кумарин).

**В. Микроскопия** (#2.8.3). При просмотре листа с поверхности видны: слабоизвилистые клетки верхнего и сильноизвилистые — нижнего эпидермиса; устьица, окруженные 3—5 клетками (аномоцитный тип), расположенные на верхней и нижней сторонах листа; волоски двух типов: простые — одноклеточные, грубобородавчатые, тонкостенные с заостренной верхушкой и железистые — с многоклеточной головкой на короткой одноклеточной ножке; кристаллоносная обкладка, окружающая главные и крупные боковые жилки; редко встречаются друзы оксалата кальция.

**ЕФ С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** К 0,3 г измельченного сырья (355) (2.9.12) прибавляют 3 мл метанола *P*, нагревают на водяной бане при температуре 60°C в течение 1 мин и фильтруют.

**Раствор сравнения.** 50 мг ФСО кумарина и 20 мг *о*-кумаровой кислоты *P* растворяют в 50 мл метанола *P*.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** верхний слой смеси кислота уксусная разведенная *P* — эфир *P* — толуол *P* (10:50:50, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 25 мкл в виде полос длиной 10 мм.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 12 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают 2 *M* раствором калия гидроксида спиртовым *P* и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты:** ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться другие флуоресцирующие зоны разных цветов.

Верх хроматографической пластинки	
Кумарин: флуоресцирующая зона зеленовато-желтого цвета	Флуоресцирующая зона зеленовато-желтого цвета (кумарин)
<i>о</i> -Кумаровая кислота: флуоресцирующая зона зеленовато-желтого цвета	Флуоресцирующая зона синего цвета Флуоресцирующая зона зеленовато-желтого цвета ( <i>о</i> -кумаровая кислота)
<b>Раствор сравнения</b>	<b>Испытуемый раствор</b>

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: стебли диаметром свыше 3 мм — не более 2%; частицы, проходящих сквозь сито (500) (#2.8.3) — не более 5%; пожелтевшие, побуревшие и почерневшие части растения — не более 2%. Органические примеси: не более 1%. Минеральные примеси: не более 0,5%.

**ЕФ Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 12,0%. 1,000 г порошкового сырья (355) (2.9.12) при 105°C в течение 2 ч.

**ЕФ Общая зола** (2.4.16). Не более 10,0%.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**ЕФ Жидкостная хроматография** (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 50 г испытуемого сырья полностью измельчают (500) (2.9.12). К 5,00 г измельченного сырья прибавляют 90 мл метанола *P*, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют под вакуумом через тампон из стекловолокна. К остатку вместе с измельченным тампоном прибавляют 90 мл метанола *P* и повторяют экстракцию. Фильтраты объединяют и доводят метанолом *P* до объема 250,0 мл.

**Раствор сравнения.** 25,0 мг ФСО кумарина растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 250,0 мл.

**Условия хроматографирования:**

— колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

— подвижная фаза: ацетонитрил *P* — раствор 5 г/л кислоты фосфорной *P* (22:78, об/об);

— скорость подвижной фазы: 1,7 мл/мин;

— спектрофотометрический детектор, длина волны 275 нм;

— объем вводимой пробы: 20 мкл.

**Пригодность хроматографической системы:** время удерживания: кумарин — около 7,8 мин.

Содержание кумарина рассчитывают в процентах по формуле:



$$\frac{A_1 \cdot m_2}{A_2 \cdot m_1},$$

где:

$A_1$  — площадь пика кумарина на хроматограмме испытуемого раствора;

$A_2$  — площадь пика кумарина на хроматограмме раствора сравнения;

$m_1$  — масса навески испытуемого сырья, г;

$m_2$  — масса навески ФСО кумарина, г.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ЖОСТЕРА СЛАБИТЕЛЬНОГО ПЛОДЫ

*Rhamni catharticae fructus*

**COMMON BUCKTHORN FRUIT\***

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранные осенью зрелые и высушенные плоды кустарника *Rhamnus cathartica* L.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Плоды — округлые костянки с блестящей морщинистой поверхностью, диаметром 5—8 мм, с небольшим малозаметным остатком столбика и с сохранившейся плодоножкой или углублением на месте ее отрыва. Мякоть бурая, с 3-4 (реже 2) темно-бурыми косточками с твердой кожурой, трехгранной или яйцевидной формы. Цвет плодов почти черный. Запах слабый, неприятный.

**В. Микроскопия** (#2.8.3). При просмотре в поперечном срезе в паренхимной ткани видны: сосудисто-проводящие пучки, секреторные вместилища и друзы оксалата кальция. Эндокarp состоит из кристаллоносных клеток, склерид и склеренхимы. Семенная кожура также содержит извилисто- и толстостенные склериды.

**С.** К 1 г измельченного сырья (710) (2.9.12) прибавляют 10 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида *P*, кипятят в течение нескольких минут, прибавляют 10 мл воды *P* и фильтруют. При охлаждении фильтрат подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной *P* до слабокислой реакции. К полученному раствору прибавляют 10 мл эфира *P* и встряхивают. Эфирный слой окрашивается в желтый цвет. 5 мл эфирного извлечения встряхивают с 5 мл раствора аммиака разведенного *P1*. Водный слой окрашивается в темно-красный цвет, а эфирный слой остается окрашенным в желтый цвет.

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: недозрелые плоды — не более 4%; подгоревшие плоды — не более 5%. Органические примеси: не более 2%. Минеральные примеси: не более 0,5%.

**Примечание.** Не допускается примесь плодов крушины ольховидной (*Frangula alnus* Mill.) — черные, неблестящие, шарообразные костянки, содержащие 2 (3) чечевицеобразные косточки с клювовидным хрящеватым выростом.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 14,0%. 2,000 г измельченного сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 4,0%.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ ЛИСТЬЯ

*Fragariae vescae folia*

**STRAWBERRY LEAF**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранные в фазу цветения и высушенные листья дикорастущего многолетнего травянистого растения *Fragariae vescae* L. Содержат не менее 4,0% суммы фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту ( $C_7H_6O_5 \cdot H_2O$ ; М.м. 188,1) в сухом сырье.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Цельные или частично измельченные листья с остатками черешков длиной до 1 см. Листья сложные, состоят из трех почти сидячих листочков длиной 1,5—6 см, шириной 1,6—4,5 см. Средний листочек яйцевидной или ромбической формы, боковые — косо-яйцевидные. Края листочков зубчатые. Зубцы треугольные или округло-треугольные с заостренной верхушкой. Конечный зубец на верхушке листочка несколько меньше по размерам соседних зубцов. Верхняя сторона листочка с редкими волосками и слегка вдавленными жилками, нижняя с довольно густым опушением и выпуклыми центральной и боковыми жилками первого порядка. Цвет листьев сверху зеленый или темно-зеленый, снизу — сероватый или серовато-зеленый.

**В. Микроскопия** (#2.8.3). При просмотре препарата листа под микроскопом видны прямостенные клетки верхнего эпидермиса, местами с четковидным утолщением, и извилисто-стенные клетки — нижнего. Устьица многочисленные, овальные, погруженные, окружены 3—6 клетками эпидермиса (аномоцитный тип). На обеих сторонах листа, а также по жилкам и вблизи их встречаются простые и головчатые волоски. Простые волоски длинные, одноклеточные, толсто- и тонкостенные, остроконечные с расширенным основанием. Головчатые железистые волоски состоят из 2—3-клеточной (реже 1- и 4-клеточной) ножки и одноклеточной овальной или шаровидной головки. Клетки эпидермиса вокруг основания волосков образуют розетку.

В мезофилле листа, главной жилки, черешочков и черешков встречаются друзы и ромбические кристаллы оксалата кальция.

**С.** К 1 мл раствора А, полученного как указано в разделе «Количественное определение» в фарфоровой чашке прибавляют 2 капли раствора 10 г/л железа (III) хлорида Р в 96 % спирте Р. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: листья побуревшие или почерневшие — не более 2%; листья с остатками черешка длиной более 1 см — не более 5%; цветочные стебли, плоды и другие части растения — не более 5%. Органические примеси: не более 1%. Минеральные примеси: не более 1%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 13,0%. 2,000 г измельченного сырья (2000) (2.9.12) сушат при температуре 105°C.

**Общая зола** (2.4.16) Не более 12,0%.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте** (2.8.1). Не более 3,0%.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В колбу со шлифом вместимостью 100 мл помещают 0,500 г измельченного сырья (2000) (2.9.12), прибавляют 50 мл спирта (80%, об/об) Р, закрывают пробкой, взвешивают с точностью до 0,01 г и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 45 мин. Затем колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры, взвешивают вместе с пробкой и доводят массу колбы до первоначальной спиртом (80%, об/об) Р. Извлечение фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата (раствор А).

**Испытуемый раствор.** К 0,1 мл раствора А прибавляют 0,5 мл реактива фосфорномолибденово-вольфрамового Р, 2,5 мл насыщенного раствора натрия карбоната Р и доводят водой Р до объема 25,0 мл.

**Компенсационный раствор.** К 0,5 мл реактива фосфорномолибденово-вольфрамового Р прибавляют 2,5 мл насыщенного раствора натрия карбоната Р и доводят водой Р до объема 25,0 мл.

Через 60 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при 760 нм.

Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 12500}{m \cdot 850},$$

где:

850 — удельный показатель поглощения продуктов взаимодействия галловой кислоты с реактивом фосфорномолибденово-вольфрамовым;

А — оптическая плотность испытуемого раствора;

т — масса навески сырья, г.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ ПЛОДЫ

*Fragariae vescae fructus*

### STRAWBERRY FRUIT

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранные в фазу полного созревания и высушенные плоды дикорастущего многолетнего травянистого растения *Fragaria vesca* L. Сырье содержит не менее 3,0% фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту ( $C_7H_6O_5 \cdot H_2O$ ; М.м. 188,1) в сухом сырье.

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Цельные, очищенные от чашелистиков и плодоножек, ложные плоды разнообразной формы — от яйцевидной или овальной до конусообразной, длиной от 6 до 10 мм и шириной от 3 до 7 мм с многочисленными погруженными до половины в мякоть продолговато-коническими, сухими, желтоватыми плодиками-орешками. Цвет плодов от оранжево-красного до ярко-и темно-красного. Запах ароматный. Вкус кисловато-сладкий.

**В. Микроскопия** (#2.8.3). При просматривании с поверхности видны многоугольные клетки эпидермиса с прямыми стенками и редкими округлыми устьицами, окруженными 5—7 клетками (аномоцитный тип). На поверхности эпидермиса встречаются волоски — простые одноклеточные мелкие тонкостенные извилистые, часто находящиеся по 2—3 вместе, крупные толстостенные с узкой полостью и 2—3-клеточные. Поверхность плода покрыта многочисленными ворсинками, расположенными по разросшемуся цветоложу. Эпидермис кожуры орешка состоит из многоугольных клеток, местами имеющих четковидные утолщения. Механический слой кожуры орешка представлен вытянутыми взаимоперекрещивающимися волокнами с призматическими кристаллами оксалата кальция.

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: почерневшие и пригоревшие плоды — не более 8%; недозрелые плоды — не более 5%; плоды с плодоножками — не более 3%; отделившиеся семена — не более 5%; листья и стебли — не более 0,1%. Органические примеси: не более 1%. Минеральные примеси: не более 0,5%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 13,0%. 2,000 г измельченного сырья (2000) (2.9.12) сушат при температуре 105°C.

**Зола общая** (2.4.16). Не более 4,0%.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте** (2.8.1). Не более 1,0%.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В колбу со шлифом вместимостью 100 мл помещают 0,500 г измельченного сырья (1000) (2.9.12), прибавляют 50 мл спирта (50 %, об/об) *P*, закрывают пробкой, взвешивают с точностью до 0,01 г и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 60 мин. Затем колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры, взвешивают вместе с пробкой и доводят массу колбы до первоначальной спиртом (50 %, об/об) *P*. Извлечение фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата (раствор А).

**Испытуемый раствор.** К 0,1 мл раствора А прибавляют 0,5 мл реактива фосфорномолибденово-вольфрамового *P*, 2,5 мл насыщенного раствора натрия карбоната *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл закрывают пробкой, перемешивают и нагревают в водяной бане при температуре 60°C в течение 2 мин.

**Компенсационный раствор.** К 0,5 мл реактива фосфорномолибденово-вольфрамового *P* прибавляют 2,5 мл насыщенного раствора натрия карбоната *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

Через 60 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при 760.

Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 12500}{m \cdot 850},$$

где:

850 — удельный показатель поглощения продуктов взаимодействия галловой кислоты с реактивом фосфорномолибденово-вольфрамовым;

А — оптическая плотность испытуемого раствора;

т — масса навески сырья, г.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## КОРИАНДРА ПЛОДЫ

*Coriandri fructus*

## CORIANDER

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранные в фазу полной зрелости и высушенные плоды (вислоплодники) однолетнего травянистого растения *Coriandrum sativum* L. Содержат не менее 5 мл/кг эфирного масла в пересчете на сухое сырье.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Нераспадающиеся вислоплодники, либо шарообразные диаметром от 1,5 мм до 5 мм, либо овальные длиной от 2 мм до 6 мм. Внутренняя сторона каждо-

го мерикарпия вогнутая, наружная — выпуклая. На поверхности плода имеется 10 продольных извилистых ребрышек, чередующихся с 8 прямыми ребрышками. На верхушке плода находятся остатки чашечки и пестика. Цвет коричневый или светло-коричневый. Запах сильный, специфический. Вкус пряный.

**В. Микроскопия** (#2.8.3). На поперечном срезе плода видны на каждом мерикарпии выступающие ребрышки с проводящими пучками. С внутренней стороны каждого мерикарпия расположены по 2 эфиромасличных канала. При просматривании с поверхности эндокarp состоит из мелких прямоугольных клеток, в которых находятся мелкие призматические кристаллы оксалата кальция. В мезокарпе находится мощный механический пояс, состоящий из вытянутых склерид, волнистых в очертании и лежащих пластинами перпендикулярно друг другу. Эндосперм состоит из довольно крупных клеток с утолщенными стенками и содержит жирное масло, алеиновые зерна и мелкие друзы оксалата кальция.

**ЕФ С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 0,50 г свежизмельченного сырья (355) (2.9.12) встряхивают с 5,0 мл гексана *P* в течение 2-3 мин и фильтруют через 2 г натрия сульфата безводного *P*.

**Раствор сравнения.** 15 мкл линалола *P* и 25 мкл оливкового масла *P* растворяют в 5,0 мл гексана *P* непосредственно перед использованием.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** этилацетат *P* — толуол *P* (5:95, об/об).

**Нанесение:** 20 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения в виде полос.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта. Элюируют дважды.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида *P*, нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 5—10 мин и просматривают при дневном свете.

**Результаты:** ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора.

Верх хроматографической пластинки	
Триглицериды: зона синевато-фиолетового цвета	Зона синевато-фиолетового цвета
Линалол: зона фиолетового или серовато-фиолетового цвета	Зона фиолетового или серовато-фиолетового цвета
	Несколько зон фиолетово-серого или коричневатого цвета (в том числе гераниол)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор



На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться несколько бледных фиолетово-серых зон между зонами триглицеридов и линалола на хроматограмме раствора сравнения.

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: поврежденные и недоразвитые плоды — не более 3%; эфирномасличные примеси (душистые плоды и семена других видов) — не более 1%. Органические примеси: не более 1%. Минеральные примеси: не более 0,5%.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 14,0%. 1,000 г измельченного сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**ЕФ** **Общая зола** (2.4.16). Не более 8,0%.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте** (2.8.1). Не более 1,5%.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание эфирного масла (2.8.12, метод А). 30,0 г грубоизмельченного непосредственно перед использованием сырья помещают в круглодонную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 200 мл воды Р. В градуированную трубку помещают 0,5 мл кислоты Р. Перегонку проводят со скоростью 2—3 мл/мин в течение 2 ч.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

### КРОВОХЛЕБКИ КОРНИ

*Sanguisorbae radices*

#### SANGUISORBA ROOT

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цельные или разрезанные на куски высушенные одревесневшие корневища и корни многолетнего травянистого растения *Sanguisorba officinalis* L. Содержат не менее 5,0% дубильных веществ в пересчете на пирогаллол ( $C_6H_6O_3$ ; М.м. 126,1) в сухом сырье или не менее 14% дубильных веществ в пересчете на танин в сухом сырье.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Куски корневищ и корней цилиндрической или неправильной формы, длиной до 25 см, толщиной от 0,5 см до 2,5 см. Поверхность корневищ и корней гладкая или слегка продольно-морщинистая. Цвет сырья снаружи красновато-коричневый или черно-коричневый, почти черный, в изломе — желтоватый или коричневато-желтый. Излом у корневищ неровный, занозистый, у корней более ровный.

**В. Микроскопия** (#2.8.3). На поперечном срезе корневища видна темно-коричневая пробка, состоящая из очень мелких клеток. Корневище имеет беспучковое строение, видны многочисленные узкие, однорядные сердцевинные лучи. Кора широкая, состоит из паренхимных клеток округлой формы с крупными межклетниками. Кора отделена от древесины хорошо выраженным камбиальным кольцом. В древесине волокна расположены или небольшими участками около сосудов, или образуют сплошное кольцо вблизи камбия. Большую часть корневища занимает сердцевина, частично отмирающая, образующая полость. Корни отличаются от корневищ отсутствием сердцевины и изогнутыми сердцевинными лучами.

При использовании 50% (об/об) раствора глицерина Р в измельченном сырье (355) (2.9.12) видны округлые или овальные крахмальные зерна, отдельные или группами по 2—4; диаметр отдельных гранул может достигать 30 мкм. Крахмальные зерна обнаруживаются также в паренхимных клетках и в клетках сердцевинных лучей.

**ЕФ** **С. Тонкослойная хроматография** (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** К 2,0 г измельченного сырья (355) (2.9.12) прибавляют 50 мл воды Р, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и центрифугируют в течение 10 мин. Надосадочную жидкость встряхивают с двумя порциями по 15 мл диизопропилового эфира Р насыщенного кислотой хлористоводородной Р. Объединенные эфирные слои выпаривают досуха, остаток растворяют в 1,0 мл метанола Р и фильтруют через полипропиленовый фильтр (размер пор 0,45 мкм).

**Раствор сравнения.** 5 мг галловой кислоты Р и 20 мг резорцина Р растворяют в 20 мл метанола Р.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р (5—40 мкм) [или ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  Р (2—10 мкм)].

**Подвижная фаза:** кислота муравьиная безводная Р — этилацетат Р — толуол Р (10:30:60, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 10 мкл [4 мкл] в виде полос.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см [6 см] от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе.

**Проявление А:** пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

**Результаты А:** ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться другие слабые зоны поглощения.

Верх хроматографической пластинки	
Резорцин: зона поглощения	Зона поглощения
Галловая кислота: зона поглощения	Зона поглощения (галловая кислота)
	Зона поглощения
	Зона поглощения
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

**Проявление В:** пластинку опрыскивают раствором 10 г/л железа (III) хлорида *P* в этаноле *P* и нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 15 мин. Просматривают при дневном свете.

**Результаты В:** ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться другие слабые зоны.

Верх хроматографической пластинки	
Резорцин: зона коричневого цвета	Зона черно-синего цвета
Галловая кислота: зона черно-синего цвета	Зона черно-синего цвета (галловая кислота)
	Зона черно-синего цвета
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси (#2.8.2).** Несырьевые части растения: корневища и корни, почерневшие и побуревшие в изломе — не более 10%; частицы, проходящих сквозь сито (2000) — не более 5%. Органические примеси: не более 1%. Минеральные примеси: не более 1%.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 13,0%. 1,000 г измельченного сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C.

**Общая зола (2.4.16).** Не более 12,0%.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте (2.8.1).** Не более 5,0%.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**ЕФ Определение содержания дубильных веществ в пересчете на пирогаллол (2.8.14).**

Используют 0,500 г измельченного сырья (180) (2.9.12).

**Определение содержания дубильных веществ в пересчете на танин.** 1,500 г измельченного сырья (355) (2.9.12) помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 500 мл, прибавляют 250 мл кипящей воды *P* и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Затем охлаждают до комнатной температуры, процеживают и доводят водой *P* до объема 250,0 мл.

25,0 мл полученного извлечения помещают в коническую колбу вместимостью 750 мл, прибавляют 500 мл воды *P*, 25,0 мл раствора индигосульфокислоты (0,25 мг индигокармина *P* растворяют в 6,5 мл кислоты серной *P*, прибавляют 6,5 мл кислоты серной *P*, доводят водой *P* до объема 250 мл и фильтруют). Титруют при постоянном перемешивании 0,02 *M* раствором калия перманганата до желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 *M* раствора калия перманганата соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ ТРАВА

*Potentilla albae herba*

**WHITE CINQUEFOIL\***

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранная в фазу цветения и высушенная трава многолетнего травянистого растения *Potentilla alba* L. Содержит не менее 1,8% флавоноидов в пересчете на рутин ( $C_{27}H_{30}O_{16}$ ; *M.m.* 611) в пересчете на сухое сырье.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки (#2.8.3).** Цельные или частично измельченные облиственные цветоносные стебли длиной до 20 см. Листья чешуевидные, прикорневые, на длинных черешках, пальчато-сложные, состоят из 5 обратно-ланцетных листочков, сверху темно-зеленые, снизу шелковистые с темно-коричневыми прилистниками. Стеблевые листья небольшие, чешуевидные, в количестве 1-2, с маленькими яйцевидно-ланцетными прилистниками. Все растение покрыто прижатыми шелковистыми серебристыми волосками. Цветки белые, диаметром до 3 см, на длинных цветоносах, собраны по 2-5 в верхушечные полузонтики. Венчик из 5 свободных лепестков, чашечка с подчашием опушена, пятинадрезанные. Тычинок и пестиков много.

**В. Микроскопия (#2.8.3).** При просмотре листа с поверхности видны: клетки эпи-

дермиса многоугольные в очертании, с прямыми стенками; устьица только на нижней стороне листа с 4-7 околоустьичными клетками (аномоцитный тип); на нижней стороне листа — многочисленные длинные простые волоски с толстыми стенками, иногда перекрученные или согнутые; реже — головчатые волоски с одноклеточной ножкой и двухклеточной головкой и головчатые волоски с многоклеточной ножкой и одноклеточной головкой; в клетках мезофилла многочисленные друзы оксалата кальция.

#### С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** К 1,0 г измельченного сырья (250) (2.9.12) прибавляют 30 мл спирта (40 %, об/об) *P*, нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 45 мин, охлаждают в течение 30 мин и фильтруют.

**Раствор сравнения.** 5 мг рутина *P* растворяют в 10 мл 96 % спирта *P*.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

**Подвижная фаза:** бутанол *P* — кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* (4:1:2, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** по 10 мкл в виде полос.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** на воздухе в течение 10-15 мин.

**Проявление:** пластинку опрыскивают раствором 30 г/л алюминия хлорида *P* в 96 % спирте *P*, нагревают при температуре от 100°C до 105°C в течение 10 мин и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волн 365 нм.

**Результаты:** ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора.

Верх хроматографической пластинки	
	Флуоресцирующая зона синего цвета
Рутин: флуоресцирующая зона желто-зеленого цвета	Флуоресцирующая зона желто-зеленого цвета (рутин)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: почерневшие и побуревшие части растения — не более 7 %; кусочки стеблей и боковых веточек, в том числе и отделенных при анализе — не более 40 %. Органические примеси: не более 1 %. Минеральные примеси: не более 1 %.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 13,0 %. 3,000 г измельченного сырья (2000) (2.9.12) сушат при температуре 105°C.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 10,0 %.

**Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте** (2.8.1). Не более 4,0 %.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г измельченного сырья (250) (2.9.12) помещают в колбу вместимостью 50 мл со шлифом, прибавляют 30,0 мл спирта (40 %, об/об) *P*. Колбу закрывают, взвешивают с точностью до 0,01 г и кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 45 мин. Затем колбу с содержимым охлаждают в течение 30 мин, взвешивают, доводят массу колбы до первоначальной спиртом (40 %, об/об) *P* и фильтруют (раствор А).

**Испытуемый раствор.** К 1,0 мл раствора А прибавляют 2,0 мл раствора 30 г/л алюминия хлорида *P* в 96 % спирте *P* и доводят спиртом (95 %, об/об) *P* до объема 25,0 мл.

**Раствор сравнения.** 0,050 г ФСО рутина, предварительно высушенного при температуре 135°C в течение 3 ч, растворяют при нагревании на водяной бане в 50 мл спирта (40 %, об/об) *P*, охлаждают и доводят спиртом (40 %, об/об) *P* до объема 100,0 мл (раствор В). К 1,0 мл раствора В прибавляют 2,0 мл раствора 30 г/л алюминия хлорида *P* в 96 % спирте *P* и доводят спиртом (95 %, об/об) *P* до объема 25,0 мл.

**Компенсационный раствор (а).** К 1,0 мл раствора А прибавляют 2-3 капли раствора кислоты уксусной *P* и доводят спиртом (95 %, об/об) *P* до объема 25,0 мл.

**Компенсационный раствор (б).** К 1,0 мл раствора В прибавляют 2-3 капли раствора кислоты уксусной *P* и доводят спиртом (95 %, об/об) *P* до объема 25,0 мл.

Через 30 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения при 412 нм, используя компенсационный раствор (а) и компенсационный раствор (б) соответственно.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot m_0 \cdot 30}{A_0 \cdot m}$$

где:

*A* — оптическая плотность испытуемого раствора;

*A*<sub>0</sub> — оптическая плотность раствора сравнения;

*m* — масса навески испытуемого сырья, г;

*m*<sub>0</sub> — масса навески ФСО рутина, г.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## РАСТОРОПШИ ПЛОДЫ

*Silybi mariani fructus*

## MILK-THISTLE FRUIT

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранные и высушенные плоды однолетнего травянистого растения *Silybum marianum* (L.) Gaertner. Содержат не менее 1,5 % силимарина в пересчете на силибинин ( $C_{25}H_{22}O_{10}$ ; М.м. 482,4) в сухом сырье или не менее 2,7 % суммы флаволигнанов в пересчете на силимарин в сухом сырье.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки (#2.8.3).** Плоды — семечки яйцевидной формы, слегка сплюснутые с боков, длиной от 5 мм до 8 мм, шириной от 2 мм до 4 мм. Верхушка косоусеченная с выступающим тупым толстым остатком столбика и островершинным валиком вокруг него или без остатка столбика. Основание семечки тупое; плодовой рубчик щелевидный или округлый, слегка смещенный в бок. Поверхность гладкая, иногда продольно-морщинистая, блестящая или матовая, часто пятнистая. Цвет — от черного до светло-коричневого, иногда с розовато-фиолетовым оттенком, валик более светлый. Запах отсутствует.

**В. Микроскопия (#2.8.3).** Перикарпий на поперечном срезе состоит из нескольких слоев: эпидермальный слой — клетки палисадно подобно вытянутые, наружные и боковые стенки сильно утолщены; пигментный слой — один ряд клеток с красновато-коричневым содержимым; слой волокнистых клеток мезокарпа — 6-7 рядов крупных клеток с сетчатыми и спиральным утолщениями стенок. Оболочка семени, плотно сросшаяся с перикарпием, представлена снаружи мощным слоем склерид вытянутой формы с утолщенными стенками. Семена без эндосперма.

**ЕФ С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** К 1,0 г измельченного сырья (500) (2.9.12) прибавляют 10 мл метанола Р, нагревают с обратным холодильником в водяной бане при температуре 70°C в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют. Фильтрат выпаривают досуха, остаток растворяют в 1,0 мл метанола Р.

**Раствор сравнения.** 2 мг силибинина Р и 5 мг таксифолина Р растворяют в 10 мл метанола Р.

**Пластика:** ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

**Подвижная фаза:** кислота муравьиная безводная Р — ацетон Р — метилхлорид Р (8,5:16,5:75, об/об/об).

**Наносимый объем пробы:** 30 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения в виде полос.

**Фронт подвижной фазы:** не менее 10 см от линии старта.

**Высушивание:** при температуре от 100°C до 105°C.

**Проявление:** теплую пластинку опрыскивают раствором 10 г/л дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира Р в метаноле Р и затем раствором 50 г/л макрозола 400 Р в метаноле Р. Через 30 мин пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

**Результаты:** ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться другие флуоресцирующие зоны оранжевого и желтовато-зеленого цвета между зонами силибинина и таксифолина.

Верх хроматографической пластинки	
Силибинин: флуоресцирующая зона желтовато-зеленого цвета	Флуоресцирующая зона желтовато-зеленого цвета (силибинин)
Таксифолин: флуоресцирующая зона оранжевого цвета	Флуоресцирующая зона оранжевого цвета (таксифолин)
	Флуоресцирующая зона желтовато-зеленого цвета (силикрин)
	Флуоресцирующая зона голубого цвета (линия старта)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

## ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси (#2.8.2).** Несырьевые части растения: другие части растения (стебли, листья) — не более 2 %. Органические примеси: не более 2 %. Минеральные примеси: не более 1 %.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 12,0 %. 1,000 г измельченного сырья (500) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**ЕФ Общая зола (2.4.16).** Не более 8,0 %.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**ЕФ Определение содержания силимарина в пересчете на силибинин.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

**Испытуемый раствор.** 5,00 г измельченного сырья (500) (2.9.12) помещают в аппарат для экстракции, прибавляют 100 мл петролейного эфира Р и нагревают в водяной бане в течение 8 ч. Обезжиренный остаток сырья охлаждают до комнатной температуры и помещают в аппарат для экстракции и экстрагируют 100 мл метанола Р в водяной бане в течение 5 ч. Метаноль-



ный экстракт упаривают в вакууме до объема около 30 мл, фильтруют в мерную колбу вместимостью 50 мл, ополаскивая аппарат для экстракции и фильтр метанолом *P*, и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

**Раствор сравнения.** Навеску *ФСО* сухого экстракта расторопши стандартизованного, соответствующую 5,0 мг силибинина ( $m_1$ , г), растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: кислота фосфорная *P* — метанол *P* — вода *P* (0,5:35:65, об/об/об);

– подвижная фаза В: кислота фосфорная *P* — метанол *P* — вода *P* (0,5:50:50, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0—28	100 → 0	0 → 100
28—35	0	100
35—36	0 → 100	100 → 0
36—51	100	0

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 288 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

**Время удерживания:** силибинин В — около 30 мин; при необходимости изменяют временную программу градиента.

**Идентификация пиков:** идентифицируют пики силикристина, силидианина, силибинина А, силибинина В, изосилибинина А и изосилибинина В, используя хроматограмму прилагаемую к *ФСО* сухого экстракта расторопши стандартизованного. На хроматограмме испытуемого раствора пик силидианина может иметь различную величину, может отсутствовать или быть основным пиком.

**Пригодность хроматографической системы:** раствор сравнения:

– разрешение: не менее 1,8 между пиками силибинина А и силибинина В;

– хроматограмма должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к *ФСО* сухого экстракта расторопши стандартизованного.

Определяют площади пиков, соответствующих силикристину, силидианину, силибинину А, силибинину В, изосилибинину А и изосилибинину В.

Содержание силимарина в пересчете на силибинин в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5 + A_6) \cdot m_1 \cdot P \cdot 1000}{(A_7 + A_8) \cdot m_2 \cdot (100 - W)},$$

где:

$A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6$  — площади пиков соответствующих силикристину, силидианину, силибинину А, силибинину В, изосилибинину А и изосилибинину В соответственно на хроматограмме испытуемого раствора;

$A_7$  и  $A_8$  — площади пиков соответствующих силибинину А и силибинину В соответственно на хроматограмме раствора сравнения;

$m_1$  — масса навески *ФСО* сухого экстракта расторопши стандартизованного, взятого для приготовления раствора сравнения, г;

$m_2$  — масса навески испытуемого сырья, г;

$P$  — суммарное содержание силибинина А и силибинина В в *ФСО* сухого экстракта расторопши стандартизованного, %.

$W$  — потеря в массе при высушивании испытуемого сырья, %.

**Определение содержания суммы флаволигнанов в пересчете на силимарин.**

**Испытуемый раствор.** 0,500 г измельченного сырья (710) (2.9.12) помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 96% спирта *P* и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 60 мин. Содержимое колбы охлаждают, фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят 96% спиртом *P* до объема 25,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят 96% спиртом *P* до объема 50,0 мл.

**Компенсационный раствор.** 96% спирт *P*.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при 289 нм.

Содержание суммы флаволигнанов в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot 1250}{m \cdot 444},$$

где:

444 — удельный показатель поглощения силимарина;

$A$  — оптическая плотность испытуемого раствора;

$m$  — масса навески испытуемого сырья, г.

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ТЕРМОПСИСА ЛАНЦЕТНОГО ТРАВА

*Thermopsis lanceolatae herba*

**LANCELEAF THERMOPSIS HERBA\***

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранная в начале цветения до появления плодов и высушенная трава многолетнего травянистого растения *Thermopsis lanceolata* R. Br.

Содержит не менее 1,5 % суммы алкалоидов в пересчете на термопсин в сухом сырье.

#### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Цельные или частично измельченные стебли с листьями и цветками. Стебли простые или ветвистые, бороздчатые, слабоопушенные, длиной до 30 см. Листья очередные, тройчатые на коротких черешках (4—7 мм), с продолговатыми или продолговато-ланцетными листочками длиной от 30 мм до 60 мм, шириной от 5 мм до 12 мм. Сверху почти голые, снизу покрытые прижатыми волосками. Прилистники ланцетовидные, почти вдвое короче дольки листа, опушены прижатыми волосками. Цветки собраны мутовками в густую верхушечную кисть. Чашечка колокольчатая, пятизубчатая с неравными по длине зубцами, опушена прижатыми волосками. Венчик мотыльковый, длиной 25—28 мм, верхний лепесток (флаг) с почти округлым отгибом, на верхушке с глубоким и узким вырезом; два боковых лепестка (крылья) лишь немного короче флага; нижние сросшиеся лепестки (подочка) в 1,5—2 раза шире крыльев. Тычинок 10, все свободные; пестик один с длинным столбиком и шелковисто-опушенной завязью. Цвет стеблей и листьев серовато-зеленый, цветков — желтый. Запах слабый, своеобразный.

**В. Микроскопия** (#2.8.3). При просматривании листа с поверхности видны многоугольные клетки верхнего эпидермиса со слабоизвилистыми стенками, нижнего — с более извилистыми. Местами, особенно на верхнем эпидермисе, стенки клеток имеют четковидные утолщения. Устьица овальные, окружены 3—5 околустьичными клетками (аномоцитный тип), погруженные, преобладают на нижней стороне листа. Волоски многочисленные, двухклеточные и состоят из короткой базальной клетки и длинной терминальной, прижатой к поверхности листа. У одних волосков терминальная клетка длинная, с толстой, снаружи крупнобугристой поверхностью, у других она несколько короче с тонкой оболочкой и гладкой поверхностью. Вокруг места прикрепления волоска клетки эпидермиса с почти прямыми стенками, расположены лучисто, образуя розетку. Если волосок отпал, то в центре розетки виден крупный валик. При просветлении листа *раствором хлоралгидрата Р* в клетках эпидермиса видны многочисленные сферокристаллы фенологликозида, легко растворимые в растворах гидроксидов щелочных металлов. В порошке встречаются обрывки эпидермиса с устьицами, розетками и иногда сферокристаллами, многочисленные волоски, обрывки паренхимы и сосудов.

#### ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Несырьевые части растения: плоды — не более 1 %; побуревшие части травы, корни (в том числе отде-

ленные при анализе) — не более 4 %. Органические примеси: не более 2 %. Минеральные примеси: не более 1 %.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 13,0 %. 2,000 г измельченного сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 8,0 %.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

10,00 г измельченного сырья (710) (2.9.12) помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100,0 мл *хлороформа Р* и 5 мл *раствора аммиака концентрированного Р*, закрывают пробкой и встряхивают в течение 2 ч или выдерживают при комнатной температуре в течение 15 ч и встряхивают в течение 30 мин. Хлороформное извлечение фильтруют через ватный тампон. 50,0 мл фильтрата выпаривают досуха. К полученному остатку прибавляют 2,0 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* и растирают стеклянной палочкой до полного исчезновения комочков, затем прибавляют 8,0 мл *воды Р* и перемешивают в течение 2—3 мин. К полученной смеси прибавляют 10,0 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной*, осторожно перемешивают, выдерживают в течение 8—10 мин, встряхивают в течение 8—10 мин и фильтруют через тройной бумажный складчатый фильтр диаметром 7 см. К 10,0 мл фильтрата прибавляют 10 мл *воды Р*, 2-3 капли *раствора метилового красного Р* и оттитровывают избыток кислоты 0,1 М *раствором натрия гидроксида* до появления желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя раствор, состоящий из 1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида*, 4 мл *воды Р*, 5 мл 0,2 М *раствора кислоты хлористоводородной* и 2-3 капель *раствора метилового красного Р*.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 24,4 мг суммы алкалоидов в пересчете на термопсин.

#### ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15 °С до 25 °С.

### ЧАГА (ЧЕРНЫЙ БЕРЕЗОВЫЙ ГРИБ)

*Inonotus obliquus* (Fungus betulinus)

#### SHELF FUNGUS\*

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранные в течение всего года, освобожденные от остатков древесины, разрубленные на куски и высушенные наросты бесплодной формы трутовика косоугольного — чаги (березового гриба) — *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil. Содержит не менее 10 % хромогенного комплекса в пересчете на сухое сырье.

## ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

**А. Внешние признаки** (#2.8.3). Куски различной формы размером до 10 см. Наружный слой нароста черный, сильно растрескавшийся, внутренний — темно- или красновато-коричневый с мелкими желтыми прожилками, число которых увеличивается к внутренней стороне. Ткань гриба плотная, твердая. Запах отсутствует. Вкус горьковатый.

## ИСПЫТАНИЯ (ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ)

**Допустимые примеси** (#2.8.2). Органические примеси, береста, остатки древесины, в том числе отделенные при анализе: не более 1 %.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 14,0 %. 2,000 г измельченного сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105°C в течение 2 ч.

**Общая зола** (2.4.16). Не более 14,0 %.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

10,00 г ( $m$ ) измельченного сырья (1400) (2.9.12) помещают в колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 300 мл воды  $P$ , выдерживают в течение 1 ч и кипятят с обратным холодильником поддерживая слабое кипение в течение 2 ч. Водное извлечение фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 500 мл, сырье переносят на фильтр и промывают теплой водой. Водное извлечение в колбе охлаждают до температуры 20°C, доводят водой

$P$  до объема 500,0 мл и тщательно перемешивают (раствор А).

**Испытуемый раствор (а).** 25,0 мл раствора А помещают в предварительно взвешенную фарфоровую чашку, выпаривают на водяной бане досуха, сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 3 ч, охлаждают в эксикаторе и быстро взвешивают, определяя массу сухого остатка ( $m_1$ ).

**Испытуемый раствор (b).** 100,0 мл раствора А помещают в лабораторный стакан вместимостью 150 мл, подкисляют *кислотой хлористоводородной P1* (0,5—0,8 мл) до pH 1,0—2,0, перемешивают и выдерживают в течение 30 мин. После выпадения темно-коричневого осадка (хромогенный комплекс) содержимое стакана фильтруют через бумажный фильтр. 25,0 мл полученного фильтрата помещают в предварительно взвешенную фарфоровую чашку, выпаривают на водяной бане досуха, сушат при температуре от 100°C до 105°C в течение 3 ч, охлаждают в эксикаторе и быстро взвешивают, определяя массу сухого остатка без хромогенного комплекса ( $m_2$ ).

Содержание хромогенного комплекса в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(m_1 - m_2) \cdot 2000}{m}.$$

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

## ОПЕЧАТКИ, ДОПУЩЕННЫЕ В 1-М И 2-М ТОМАХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ТОМ 1		
Номер страницы, абзаца, пункта, раздела	Старая редакция	Новая редакция
стр. 25, таблица 1.6.-2. <i>Сила</i>	1 kp = 9,806 65 Н	1 кгс = 9,806 65 Н
стр. 87, абзац 1	...	... Неоткорректированное относительное удерживание ( $r_G$ ) рассчитывают по формуле: $r_G = \frac{t_R}{t_{Rst}}.$ Относительное удерживание, указанное в частных статьях, соответствует неоткорректированному относительному удерживанию, если нет других указаний.
стр. 101, КАЛЬЦИЙ, реакция (с)	... нерастворимый в <i>кислоте уксусной разведенной Р</i> и <i>растворе аммиака Р</i> ...	... нерастворимый в растворе 300 г/л <i>кислоты уксусной Р</i> и <i>растворе аммиака Р1</i> ...
стр. 265, # МЕТОДИКА	# Определяют относительную плотность дистиллята с помощью пикнометра при $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и по алкоголеметрической таблице 2.9.10.-2...	# Определяют относительную плотность дистиллята с помощью пикнометра при $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и по таблице #5.5.-1...
стр. 343, # Азотная кислота разведенная Р2	Смешивают 1 ч. <i>азотной кислоты Р1</i> ...	Смешивают 1 ч. <i>кислоты азотной разведенной Р1</i> ...
стр. 359, Вода, свободная от углерода диоксида	<i>Воду Р</i> кипятят в течение нескольких минут, охлаждают.	<i>Воду Р</i> кипятят в течение нескольких минут и охлаждают, защищая от атмосферного воздействия.
стр. 375, Йодкрахмальная бумага	<b>Йодкрахмальная бумага.</b>	<b>Йодаткрахмальная бумага.</b>
стр. 588	$m_T$ — генеральное среднее...; $m_R$ — генеральное среднее...	$\mu_T$ — генеральное среднее...; $\mu_R$ — генеральное среднее...

ТОМ 2		
Номер страницы, абзаца, пункта, раздела	Старая редакция	Новая редакция
стр. 45, абзац 4	3) твердые лекарственные формы (включая стерильные твердые лекарственные формы) в однодозовых контейнерах, содержащие или не содержащие активные и вспомогательные вещества, ...	3) твердые лекарственные формы (включая стерильные твердые лекарственные формы) в однодозовых контейнерах, содержащие или не содержащие других активных и вспомогательных веществ, ...



стр. 58, абзац 8	... частиц, проходящих сквозь сито (2400) ...	... частиц, проходящих сквозь сито (2800) ...
стр. 59, абзац 8	Листья толокнянки и брусники, используемые для приготовления отваров, должны иметь измельченность (2400).	Листья толокнянки и брусники, используемые для приготовления отваров, должны иметь измельченность (2800).
стр. 113, Диметилсульфоксид	<b>Температура затвердевания</b> (2.2.6). Не более 18,3°C.	<b>Температура затвердевания</b> (2.2.6). Не менее 18,3°C.
стр. 298	<b>Остаток после выпаривания.</b> Не более 0,025% (м/об) (25 ppm, м/об).	<b>Остаток после выпаривания.</b> Не более 0,0025% (м/об) (25 ppm, м/об).
стр. 307, Бадана корневища	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 308, Барбариса обыкновенного листья	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). Нсырьевые части растения: частицы сырья, проходящие сквозь сито (2400), ...	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). Нсырьевые части растения: частицы сырья, проходящие сквозь сито (2000), ...
стр. 309, Бегонии листья	<b>Раствор S.</b> 1,0 г измельченного сырья (2400)...	<b>Раствор S.</b> 1,0 г измельченного сырья (2000)...
стр. 310, Бегонии листья	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 1,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 1,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 316, Березы почки	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 20,0 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 20,0 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 316, Бессмертника песчаного цветки	... суммы флавоноидов в пересчете на рутин ( $C_{27}H_{30}O_{16}$ ; М.м. 611) ...	... суммы флавоноидов в пересчете на рутин ( $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ ; М.м. 665) ...
стр. 317, Боярышника листья	... суммы флавоноидов в пересчете на рутин ( $C_{27}H_{30}O_{16}$ ; М.м. 611) ...	... суммы флавоноидов в пересчете на рутин ( $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ ; М.м. 665) ...
стр. 324, Боярышника цветки	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 2,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 2,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 325, Брусники листья	<b>Общая зола</b> (2.4.1.6).	<b>Общая зола</b> (2.4.16).
стр. 328, Валерианы корневища с корнями	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
стр. 335, Горца птичьего трава	... в пересчете на авикулярин ( $C_{16}H_{18}O_{11}$ ; М.м. 434,4)...	... в пересчете на авикулярин ( $C_{20}H_{18}O_{11}$ ; М.м. 434,4)...
стр. 338, Дуба кора	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 2,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 2,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 342, Душицы трава	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 25,0 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 25,0 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 347, Зверобоя трава. Определение содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин	<i>Испытуемый раствор.</i> 1,0 мл раствора А и 1,0 мл раствора 50 г/л алюминия хлорида Р в 96% спирте Р...	<i>Испытуемый раствор.</i> 1,0 мл раствора А и 1,0 мл раствора 20 г/л алюминия хлорида Р в 96% спирте Р...

стр. 348, <i>Змеевика корневища</i>	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 354, <i>Калины кора</i>	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 363, <i>Ламинарии слоевища</i>	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 10,00 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 10,00 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 364, <i>Ландыша листья</i>	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). Немырьевые части растения: частицы сырья, проходящие сквозь сито (2400), ...	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). Немырьевые части растения: частицы сырья, проходящие сквозь сито (2000), ...
стр. 365, <i>Ландыша трава</i>	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). Немырьевые части растения: частицы сырья, проходящие сквозь сито (2400), ...	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). Немырьевые части растения: частицы сырья, проходящие сквозь сито (2000), ...
стр. 367, <i>Лапчатки корневища</i>	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 2,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ... 2,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 371, <i>Липы цветки</i>	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). ... измельченные частицы, проходящие сквозь сито (2400), ...	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). ... измельченные частицы, проходящие сквозь сито (2000), ...
стр. 388, <i>Одуванчика лекарственного корни</i>	... в пересчете на кофейную кислоту ( $C_9H_7O_4$ ; М.м. 180,2)...	... в пересчете на кофейную кислоту ( $C_9H_8O_4$ ; М.м. 180,2)...
стр. 392, <i>Ольхи соплодия</i>	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 421, <i>Синюхи корневища с корнями</i>	... в пересчете на $\beta$ -эсцин (М.м. 1101,2) в сухом сырье.	... в пересчете на $\beta$ -эсцин в сухом сырье.
стр. 425, <i>Сосны почки</i>	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). ... частицы, проходящие сквозь сито (2400), ...	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). ... частицы, проходящие сквозь сито (2800), ...
стр. 446, <i>Черемухи плоды</i>	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2400) ...	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2,000 г измельченного сырья (2000) ...
стр. 451, <i>Шиповника плоды</i>	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). ... частицы плодов, в том числе орешки, проходящие сквозь сито (2400), ...	<b>Допустимые примеси</b> (#2.8.2). ... частицы плодов, в том числе орешки, проходящие сквозь сито (2800), ...

# АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

В данном разделе приведены ссылки на частные статьи второго и третьего тома Фармакопеи. Номер тома приведен после указания страницы.

## АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СУБСТАНЦИЙ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

- А**  
 Аденозин, 123-3  
 Адипиновая кислота, 68-2  
 Адреналина тартрат, 125-3  
 Азитромицин, 127-3  
 Азорубин, 148-2  
 Аллантоин, 131-3  
 Аллюминия оксид гидратированный, 133-3  
 Аллюминия фосфат гидратированный, 133-3  
 Аллюминия хлорид гексагидрат, 135-3  
 Амантадина гидрохлорид, 135-3  
 Амброксола гидрохлорид, 137-3  
 Аминалон, 139-3  
 Аминокaproновая кислота, 140-3  
 Аминофиллин, 550-3  
 Аминофиллин гидрат, 551-3  
 Аминофиллин для инъекций, 553-3  
 Амидодарона гидрохлорид, 142-3  
 Амитриптилина гидрохлорид, 144-3  
 Амлодипина бесилат, 146-3  
 Аммиака раствор концентрированный, 70-2  
 Аммония хлорид, 71-2  
 Амоксициллин тригидрат, 149-3  
 Ампициллин, 152-3  
 Ампициллин натрия, 155-3  
 Ампициллин тригидрат, 159-3  
 Анальгин, 398-3  
 Анаприлин, 500-3  
 Анестезин, 187-3  
 Аnisовое масло, 72-2  
 Апельсиновое масло, 74-2  
 Апельсиновый желтый, 76-2  
 Аргинина аспартат, 162-3  
 Аргинина гидрохлорид, 164-3  
 Артикаина гидрохлорид, 165-3  
 Аскорбиновая кислота, 168-3  
 Аспарагиновая кислота, 78-2  
 Аспартам, 79-2  
 Атенолол, 171-3  
 Атропина сульфат, 173-3  
 Ацетилсалициловая кислота, 175-3  
 Ацетилцистеин, 177-3  
 Ацетон, 82-2  
 Ацикловир, 179-3
- Б**  
 Бендазола гидрохлорид, 264-3  
 Бензалкония хлорид, 83-2  
 Бензилбензоат, 182-3  
 Бензиловый спирт, 84-2  
 Бензилпенициллин натрия, 183-3  
 Бензойная кислота, 186-3  
 Бензокаин, 187-3  
 Бензэтония хлорид, 87-2  
 Бетаметазона валериат, 188-3  
 Бетаметазона дипропионат, 191-3  
 Бисакодил, 194-3  
 Биспролола фумарат, 196-3  
 Бифоназол, 200-3  
 Борная кислота, 201-3  
 Бриллиантовый голубой, 88-2  
 Бромгексина гидрохлорид, 202-3  
 Бутилгидроксианизол, 90-2
- В**  
 Вазелин, 204-3  
 Вазелин белый, 470-3  
 Вазелин желтый, 471-3  
 Вазелиновое масло, 229-2  
 Валин, 205-3  
 Ванилин, 91-2  
 Ванкомицина гидрохлорид, 207-3  
 Варфарин натрия, 209-3  
 Варфарина натрия клатрат, 211-3  
 Верапамила гидрохлорид, 213-3  
 Викасол, 216-3  
 Винная кислота, 92-2
- Винпоцетин**, 218-3  
 Висмута нитрат основной, тяжелый, 220-3  
 Витамин В<sub>1</sub>, 563-3  
 Витамин В<sub>2</sub>, 507-3  
 Витамин В<sub>3</sub>, 442-3  
 Витамин В<sub>6</sub>, 443-3  
 Витамин В<sub>9</sub>, 619-3  
 Витамин В<sub>12</sub>, 660-3  
 Витамин С, 168-3  
 Витамин D<sub>2</sub>, 679-3  
 Витамин Е, 568-3  
 Витамин РР, 442-3  
 Вода высокоочищенная, 93-2  
 Вода для инъекций, 95-2  
 Вода очищенная, 99-2  
 Водорода пероксида 3% раствор, 221-3  
 Водорода пероксида 30% раствор, 221-3  
 Воск пчелиный белый, 101-2
- Г**  
 Гамма-аминомасляная кислота, 139-3  
 Гвайфенезин, 222-3  
 Гвоздичное масло, 102-2  
 Гексаметилентетрамин, 103-2  
 Гепарин натрия, 224-3  
 Гидрокортизон, 226-3  
 Гидрокортизона ацетат, 229-3  
 Гидроксикарбамид, 232-3  
 Гидроксипропилцеллюлоза, 104-2  
 Гидрохлортиазид, 233-3  
 Глауберова соль, 223-2  
 Глибенкламид, 236-3  
 Гликлазид, 238-3  
 Глина белая, 325-3  
 Глицерин, 240-3  
 Глицерин 85%, 243-3  
 Глицерина моностеарат 40-55, 106-2  
 Глицин, 245-3  
 Глутаминовая кислота, 247-3  
 Глюкоза безводная, 107-2  
 Глюкоза моногидрат, 109-2  
 Глюкозамина гидрохлорид, 249-3
- Д**  
 Деготь березовый, 250-3  
 Дексаметазона натрия фосфат, 251-3  
 Декспантенол, 254-3  
 Декстран 40 для инъекций, 255-3  
 Декстран 60 для инъекций, 256-3  
 Декстран 70 для инъекций, 258-3  
 Декстрин, 110-2  
 Декстрометорфана гидробромид, 260-3  
 Диазепам, 262-3  
 Дибазол, 264-3  
 Дигоксин, 265-3  
 Дикаин, 557-3  
 Дикалия фосфат, 111-2  
 Диклофенак диэтиламин, 268-3  
 Диклофенак натрия, 270-3  
 Димедрол, 272-3  
 Димексид, 112-2  
 Диметилсульфоксид, 112-2  
 Динатриевая соль этилендиамин-тетрауксусной кислоты, 115-2  
 Динатрия фосфат дигидрат, 114-2  
 Динатрия эдетат, 115-2  
 Дифенгидрамина гидрохлорид, 272-3  
 Диэтаноламин, 117-2  
 Доксидоциклина гиклат, 274-3  
 Доксорубина гидрохлорид, 276-3  
 Дроперидол, 278-3  
 Дротаверина гидрохлорид, 281-3
- Ж**  
 Желатин, 118-2  
 Железа оксид желтый, 123-2  
 Железа оксид красный, 124-2  
 Железа оксид черный, 125-2
- Железа сульфат гептагидрат**, 126-2  
 Железа хлорид гексагидрат, 283-3  
 Жир свиной, 127-2  
 Жир твердый, 128-2
- И**  
 Ибупрофен, 283-3  
 Изолейцин, 287-3  
 Изониазид, 289-3  
 Изопропилмиристат, 129-2  
 Изопропиловый спирт, 130-2  
 Изосорбида динитрат разведенный, 290-3  
 Изосорбида монокитрат разведенный, 293-3  
 Индапамид, 296-3  
 Индометацин, 298-3  
 Инсулин свиной, 300-3  
 Инсулин человеческий, 303-3  
 Ихтиол, 307-3
- Йод**, 308-3
- Какао масло**, 131-2  
 Калия ацетат, 132-2  
 Калия бромид, 309-3  
 Калия гидроаспартат гемигидрат, 310-3  
 Калия гидрофосфат, 111-2  
 Калия дигидрофосфат, 133-2  
 Калия дисульфит, 312-3  
 Калия йодид, 311-3  
 Калия метабисульфит, 312-3  
 Калия перманганат, 313-3  
 Калия сорбат, 134-2  
 Калия хлорид, 135-2  
 Кальция глицерофосфат, 313-3  
 Кальция глюконат, 314-3  
 Кальция глюконат безводный, 315-3  
 Кальция глюконат для инъекций, 316-3  
 Кальция карбонат, 137-2  
 Кальция лактат безводный, 318-3  
 Кальция лактат моногидрат, 319-3  
 Кальция лактат пентагидрат, 320-3  
 Кальция лактат тригидрат, 321-3  
 Кальция стеарат, 137-2  
 Кальция фолинат, 322-3  
 Кальция хлорид гексагидрат, 139-2  
 Кальция хлорид дигидрат, 140-2  
 Камфора, D-, 141-2  
 Камфора рацемическая, 144-2  
 Каолин тяжелый, 325-3  
 Капсулы твердые желатиновые, 146-2  
 Каптоприл, 326-3  
 Карведипол, 328-3  
 Кармуазин, 148-2  
 Картофельный крахмал, 150-2  
 Касторовое масло, гидрированное полиоксильное, 191-2  
 Касторовое масло нерафинированное, 151-2  
 Кетоконазол, 330-3  
 Кетопрофен, 332-3  
 Кеторолак трометамин, 335-3  
 Кетотифена гидрофумарат, 337-3  
 Кислотный красный 2С, 148-2  
 Кладрибин, 339-3  
 Кларитромицин, 342-3  
 Кленбутерола гидрохлорид, 345-3  
 Клиндамицина фосфат, 347-3  
 Клонидина гидрохлорид, 349-3  
 Клотримазол, 351-3  
 Клофелин, 349-3  
 Кодеин, 353-3  
 Кодеина фосфат гемигидрат, 356-3  
 Кодеина фосфат сесквигидрат, 358-3  
 Кокосовое масло рафинированное, 152-2

Колларгол, 530-3  
 Коповидон, 153-2  
 Кофеин, 361-3  
 Кошенилевый красный, 244-2  
 Красный очаровательный, 156-2  
 Кремния диоксид коллоидный безводный, 158-2  
 Кремния диоксид коллоидный гидратированный, 158-2  
 Кроскармеллоза натрия, 159-2  
 Кросповидон, 161-2  
 Крупка сахарная, 163-2  
 Ксантановая камедь, 164-2  
 Ксилометазолина гидрохлорид, 363-3  
 Кукурузное масло рафинированное, 165-2  
 Кукурузный крахмал, 166-2

Лавандовое масло, 167-2  
 Лактоза безводная, 169-2  
 Лактоза моногидрат, 171-2  
 Ланолин, 172-2  
 Ланолин водный, 174-2  
 Ланолин гидрогенизированный, 176-2  
 Левоментол, 366-3  
 Левомицетин, 631-3  
 Левотироксин натрия, 367-3  
 Лейцин, 369-3  
 Лидокаина гидрохлорид, 371-3  
 Лизина гидрохлорид, 373-3  
 Лизиноприл дигидрат, 375-3  
 Лимонная кислота безводная, 177-2  
 Лимонная кислота моногидрат, 178-2  
 Лимонное масло, 179-2  
 Линкомицина гидрохлорид, 377-3  
 Ловастатин, 379-3  
 Лоперामид гидрохлорид, 381-3  
 Лоперамида оксид моногидрат, 384-3  
 Лоратадин, 386-3

Магния аспартат дигидрат, 389-3  
 Магния гидроксид, 390-3  
 Магния карбонат основной, легкий, 181-2  
 Магния карбонат основной, тяжелый, 182-2  
 Магния оксид, легкий, 183-2  
 Магния оксид, тяжелый, 184-2  
 Магния стеарат, 185-2  
 Магния сульфат гептагидрат, 187-2  
 Магния хлорид 4,5-гидрат, 187-2  
 Магния хлорид гексагидрат, 189-2  
 Магния цитрат безводный, 391-3  
 Макрогала цетостеариловый эфир, 190-2  
 Макроглицерина гидроксистеарат, 191-2  
 Макроголы, 192-2  
 Маннит, 392-3  
 Меди сульфат безводный, 394-3  
 Меди сульфат пентагидрат, 395-3  
 Мезатон, 601-3  
 Ментол рацемический, 396-3  
 Меркаптопурин, 397-3  
 Метакрезол, 195-2  
 Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1), 30% дисперсия, 197-2  
 Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1), 198-2  
 Метамизол натрия, 398-3  
 Метиленовый синий, 400-3  
 Метилпарабен, 199-2  
 Метилпарагидроксibenзоат, 199-2  
 Метилтиониния хлорид, 400-3  
 Метилурацил, 403-3  
 Метилцеллюлоза, 404-3  
 Метионин, DL-, 405-3  
 Метоклопрамида гидрохлорид, 407-3  
 Метопролола тартрат, 408-3  
 Метронидазол, 411-3  
 Метформина гидрохлорид, 413-3  
 Мидантан, 135-3  
 Миконазола нитрат, 415-3  
 Морфина гидрохлорид, 417-3  
 Морфина сульфат, 419-3

Мочевина, 201-2  
 Муравьиная кислота безводная, 423-3  
 Муравьиная кислота, 422-3  
 Мыло зеленое, 202-2  
 Мыло калийное, 202-2  
 Мыло хозяйственное твердое, 203-2  
 Мятя перечной масло, 206-2

Напроксен, 423-3  
 Натрия аминсалицилат дигидрат, 426-3  
 Натрия ацетат тригидрат, 207-2  
 Натрия бензоат, 209-2  
 Натрия бромид, 428-3  
 Натрия гидрокарбонат, 429-3  
 Натрия гидроксид, 210-2  
 Натрия гидрофосфат дигидрат, 114-2  
 Натрия дигидрофосфат дигидрат, 211-2  
 Натрия дисульфит, 431-3  
 Натрия каприлат, 430-3  
 Натрия карбонат безводный, 212-2  
 Натрия карбонат декагидрат, 212-2  
 Натрия карбонат моногидрат, 213-2  
 Натрия крахмалгликолят (тип А), 214-2  
 Натрия крахмалгликолят (тип В), 215-2  
 Натрия крахмалгликолят (тип С), 217-2  
 Натрия лактата раствор, 218-2  
 Натрия (S)-лактата раствор, 220-2  
 Натрия лаурилсульфат, 221-2  
 Натрия метабисульфит, 431-3  
 Натрия пикосульфат, 432-3  
 Натрия салицилат, 434-3  
 Натрия сульфат безводный, 222-2  
 Натрия сульфат декагидрат, 223-2  
 Натрия сульфит безводный, 224-2  
 Натрия сульфит гептагидрат, 225-2  
 Натрия тетраборат, 226-2  
 Натрия тиосульфат, 227-2  
 Натрия хлорид, 435-3  
 Натрия цитрат, 436-3  
 Нафазолина гидрохлорид, 437-3  
 Нафазолина нитрат, 439-3  
 Нафтизина гидрохлорид, 437-3  
 Нафтизина нитрат, 439-3  
 Никотинамид, 442-3  
 Никотиновая кислота, 443-3  
 Нимесулид, 444-3  
 Нипагин, 199-2  
 Нипазол, 247-2  
 Нистатин, 446-3  
 Нитрофура, 448-3  
 Нитрофурантоин, 450-3  
 Нифедипин, 451-3  
 Новокаин, 492-3  
 Новокаиnamид, 493-3

Оксациллин натрия моногидрат, 453-3  
 Оксиметазолина гидрохлорид, 457-3  
 Октилдодеканол, 207-2  
 Ондансетрона гидрохлорид дигидрат, 459-3  
 Оранжево-желтый S, 76-2  
 Офлоксацин, 461-3

Паклитаксел, 464-3  
 Папаверина гидрохлорид, 468-3  
 Парафин жидкий, 229-2  
 Парафин мягкий, белый, 470-3  
 Парафин мягкий, желтый, 471-3  
 Парафин твердый, 472-3  
 Парацетамол, 473-3  
 Патока крахмальная карамельная, 230-2  
 Пергидроль, 221-3  
 Периндоприл трет-бутиламин, 476-3  
 Пилокарпина гидрохлорид, 479-3  
 Пиперазина адипинат, 481-3  
 Пирантела памоат, 483-3  
 Пирантела эмбонат, 483-3  
 Пирацетам, 485-3  
 Пиридоксина гидрохлорид, 109-3  
 Плазма человеческая для фракционирования, 486-3  
 Повидон, 234-2  
 Повидон-йод, 488-3  
 Подсолнечное масло рафинированное, 237-2

Поливиниловый спирт, 238-2  
 Поливинилпирролидон, 234-2  
 Полисорбат 20, 239-2  
 Полисорбат 40, 240-2  
 Полисорбат 60, 241-2  
 Полисорбат 80, 243-2  
 Понсо 4R, 244-2  
 Преднизолон, 490-3  
 Прокаина гидрохлорид, 492-3  
 Прокаинамида гидрохлорид, 493-3  
 Пропин, 495-3  
 Прометазина гидрохлорид, 496-3  
 Прополис, 498-3  
 Пропиленгликоль, 246-2  
 Пропилпарабен, 247-2  
 Пропилпарагидроксibenзоат, 247-2  
 Пропранолола гидрохлорид, 500-3  
 Протаргол, 529-3  
 Псевдоэфедрина гидрохлорид, 502-3  
 Пунцовый 4R, 244-2  
 Пшеничный крахмал, 248-2

Ранитидина гидрохлорид, 504-3  
 Резорцин, 506-3  
 Рибофлавин, 507-3  
 Рибофлавина натрия фосфат, 509-3  
 Рисовый крахмал, 249-2  
 Рифабутин, 511-3  
 Рифампицин, 513-3  
 Рокситромицин, 515-3  
 Рутин, 518-3  
 Рутозид тригидрат, 518-3

Салициловая кислота, 521-3  
 Сальбутамола сульфат, 523-3  
 Сахарин натрий, 250-2  
 Сахароза, 526-3  
 Сера для наружного применения, 528-3  
 Серебра протеинат, 529-3  
 Серебро коллоидное для наружного применения, 530-3  
 Серная кислота, 252-2  
 Силденафила цитрат, 530-3  
 Симвастатин, 532-3  
 Синафлан, 616-3  
 Синий блестящий FCF, 88-2  
 Скипидар, 556-3  
 Соевое масло гидрогенизированное, 252-2  
 Соевое масло рафинированное, 254-2  
 Солнечный закат желтый, 76-2  
 Сорбиновая кислота, 254-2  
 Сорбитол, 256-2  
 Сорбитола раствор кристаллизующийся, 258-2  
 Сорбитола раствор некристаллизующийся, 259-2  
 Сосны обыкновенной масло, 260-2  
 Спинонолактон, 535-3  
 Стеариловый спирт, 262-2  
 Стеариновая кислота, 262-2  
 Стрептоцид, 544-3  
 Сульгин, 540-3  
 Сультамициллина тозилат дигидрат, 536-3  
 Сульфатуанидин, 540-3  
 Сульфаметоксазол, 541-3  
 Сульфаниламид, 544-3  
 Сульфацил натрия, 545-3  
 Сульфацил натрия, 545-3

Тальк, 264-2  
 Танин, 547-3  
 Тартразин, 266-2  
 Таурин, 548-3  
 Тауфон, 548-3  
 Теофиллин-этилендиамин, 550-3  
 Теофиллин-этилендиамин гидрат, 551-3  
 Теофиллин-этилендиамин для инъекций, 553-3  
 Тербинафина гидрохлорид, 555-3  
 Терпентинное масло очищенное, 556-3  
 Тетрагидрозолина гидрохлорид, 562-3  
 Тетракаина гидрохлорид, 557-3  
 Тетрациклин, 560-3  
 Тетризолина гидрохлорид, 562-3

Тиамин гидрохлорид, 563-3  
 Тимолола малеат, 566-3  
 Тироксин натрия, 367-3  
 Титана диоксид, 268-2  
 Токоферилацетат, *RRR-α*-, 568-3  
 Токоферилацетат, *α*-, 570-3  
 Токоферол, *α*-, 572-3  
 Толнафат, 574-3  
 Треонин, 576-3  
 Триамцинолона ацетонид, 578-3  
 Трибенозид, 580-3  
 Трилон Б, 115-2  
 Триметазидина дигидрохлорид, 582-3  
 Триметоприм, 584-3  
 Триптофан, 588-3  
 Триэтаноламин, 269-2  
 Троксерутин, 591-3  
 Троламин, 269-2  
 Трописетрона гидрохлорид, 593-3

Уксусная кислота ледяная, 271-2  
 Уротропин, 103-2

**Фамотидин**, 596-3  
**Фенилэфрин**, 598-3  
 Фенилэфрина гидрохлорид, 601-3  
 Фенирамина малеат, 603-3  
 Фенобарбитал, 605-3  
 Фенол, 607-3  
 Фенолфталеин, 608-3  
 Фентанил, 609-3  
 Флударабина фосфат, 610-3  
 Флуконазол, 613-3  
 Флуоцинолона ацетонид, 616-3  
 Флутамид, 618-3  
 Фолиевая кислота, 619-3  
 Формальдегида 35% раствор, 621-3  
 Фосфорная кислота  
 концентрированная, 272-2

Фосфорная кислота разведенная, 273-2  
 Фрамицетина сульфат, 622-3  
 Фурадонин, 450-3  
 Фуразолидон, 625-3  
 Фурацилин, 448-3  
 Фуросемид, 626-3

**Химотрипсин**, 628-3  
 Хлоралгидрат, 630-3  
 Хлорамфеникол, 631-3  
 Хлорамфеникола пальмитат, 632-3  
 Хлоргексидина диглюконата  
 раствор, 634-3  
 Хлористоводородная кислота  
 концентрированная, 273-2  
 Хлористоводородная кислота  
 разведенная, 274-2  
 Хлорокрезол, 275-2  
 Хлороформ, 636-3  
 Хлорталидон, 637-3  
 Хлорфенамина малеат, 640-3  
 Хлорфенирамина малеат, 640-3

**Целлюлоза**  
 микрокристаллическая, 276-2  
 Цетиловый спирт, 280-2  
 Цетилпальмитат, 280-2  
 Цетиризина дигидрохлорид, 642-3  
 Цетостеариловый спирт, 282-2  
 Цетостеариловый спирт (тип А)  
 эмульсионный, 282-2  
 Цетостеариловый спирт (тип В)  
 эмульсионный, 284-2  
 Цефазолин натрия, 644-3  
 Цефаклор, 647-3  
 Цефалексин моногидрат, 649-3  
 Цефоперазон натрия, 652-3  
 Цефотаксим натрия, 654-3  
 Цефтриаксон натрия, 657-3

Цианокобаламин, 660-3  
 Циклофосфамид, 661-3  
 Цинка ацетат дигидрат, 286-2  
 Цинка оксид, 662-3  
 Цинка сульфат гексагидрат, 663-3  
 Цинка сульфат гептагидрат, 664-3  
 Цинка сульфат моногидрат, 664-3  
 Цинка хлорид, 287-2  
 Циннаризин, 665-3  
 Ципрофлоксацин, 667-3  
 Ципрофлоксацина гидрохлорид, 669-3  
 Цисплатин, 672-3  
 Цистеина гидрохлорид моногидрат, 675-3

**Чайного дерева масло**, 288-2

**Шалфея мускатного масло**, 289-2  
**Шеллак**, 291-2

**Эвкалиптовое масло**, 292-2  
**Эмульгатор №1**, 293-2  
**Эналаприла малеат**, 676-3  
**Эпинефрина гидротартрат**, 125-3  
**Эргокальциферол**, 679-3  
**Эритромицин**, 682-3  
**Эритромицина эстолат**, 685-3  
**Этакридина лактат моногидрат**, 688-3  
**Этилморфина гидрохлорид**, 690-3  
**Этиловый спирт 96%**, 295-2  
**Этиловый спирт 95%, 90%, 80%, 70%, 60% и 40%**, 300-2  
**Эуфиллин**, 550-3  
**Эуфиллин гидрат**, 551-3  
**Эуфиллин для инъекций**, 553-3  
**Эфедрина гидрохлорид**, 692-3  
**Эфедрина гидрохлорид**  
 рацемический, 694-3  
**Эфир**, 696-3  
**Эфир анестезирующий**, 696-3

## АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Аира корневища**, 301-2  
**Алтея корни**, 302-2  
**Аралии маньчжурской корни**, 303-2  
**Арники цветки**, 304-2

**Багульника болотного побеги**, 305-2  
**Бадана корневища**, 306-2  
**Барбариса обыкновенного корни**, 307-2  
**Барбариса обыкновенного**  
 листья, 308-2  
**Бегонии листья**, 309-2  
**Белены черной листья**, 310-2  
**Белладонны листья**, 312-2  
**Березы листья**, 314-2  
**Березы почки**, 315-2  
**Бессмертника песчаного цветки**, 316-2  
**Боярышника листья**, 317-2  
**Боярышника листья с цветками**, 319-2  
**Боярышника плоды**, 320-2  
**Боярышника цветки**, 323-2  
**Брусники листья**, 324-2  
**Бузины черной цветки**, 326-2

**Валерианы корневища с корнями**, 699-3  
**Василька синего цветки**, 330-2  
**Вахты трехлистной листья**, 331-2  
**Водяного перца трава**, 701-3

**Гинкго листья**, 331-2  
**Горечавки корни**, 333-2  
**Горицвета весеннего трава**, 334-2  
**Горца перечного трава**, 701-3  
**Горца почечуйного трава**, 702-3  
**Горца птичьего трава**, 335-2

**Девясила корневища и корни**, 337-2  
**Девясила цветки**, 703-3  
**Донника трава**, 704-3  
**Дуба кора**, 338-2  
**Дурмана листья**, 339-2  
**Душицы трава**, 341-2  
**Дягиля корни**, 342-2

**Женьшеня корни**, 343-2  
**Жостера слабительного плоды**, 706-3

**Зверобоя трава**, 346-2  
**Земляники лесной листья**, 706-3  
**Земляники лесной плоды**, 707-3  
**Змеевика корневища**, 348-2  
**Золототысячника трава**, 348-2

**Ивы кора**, 350-2  
**Имбиря корневища**, 351-2  
**Исландского мха слоевища**, 352-2

**Календулы цветки**, 385-2  
**Калины кора**, 353-2  
**Кориандра плоды**, 708-3  
**Крапивы листья**, 354-2  
**Красавки листья**, 312-2  
**Кровохлебки корни**, 709-3  
**Крушины кора**, 356-2  
**Кукурузы столбики с рыльцами**, 358-2

**Лабазника вязолистного трава**, 358-2  
**Лабазника вязолистного цветки**, 360-2  
**Лаванды цветки**, 360-2  
**Лакричный корень**, 423-2  
**Ламинарии слоевища**, 362-2  
**Ландыша листья**, 363-2  
**Ландыша трава**, 364-2  
**Ландыша цветки**, 365-2  
**Лапчатки белой трава**, 710-3  
**Лапчатки корневища**, 366-2  
**Левзеи сафлоровидной корневища**  
 с корнями, 367-2  
**Левзеи сафлоровидной листья**, 368-2  
**Лимонника семена**, 369-2  
**Липы цветки**, 370-2  
**Лофанта трава**, 380-2  
**Льна семена**, 372-2  
**Любистка корни**, 372-2

**Маклейи листья**, 373-2

**Малины плоды**, 374-2  
**Марены корневища и корни**, 375-2  
**Мать-и-мачехи листья**, 377-2  
**Мелиссы листья**, 378-2  
**Мелиссы трава**, 379-2  
**Многоколосника морщинистого**  
 трава, 380-2  
**Можжевельника плоды**, 381-2  
**Морская капуста**, 362-2  
**Мяты перечной листья**, 382-2

**Наперстянки пурпурной листья**, 383-2  
**Ноготков цветки**, 385-2

**Облепихи плоды свежие**, 387-2  
**Одуванчика лекарственного**  
 корни, 388-2  
**Ольхи серой листья**, 389-2  
**Ольхи соплодия**, 391-2  
**Ольхи черной листья**, 392-2  
**Ортосифона тычиночного листья**, 395-2

**Пассифлоры трава**, 396-2  
**Пастушьей сумки трава**, 397-2  
**Первоцвета корни**, 398-2  
**Пижмы цветки**, 399-2  
**Пиона уклоняющегося корневища**  
 и корни, 400-2  
**Пиона уклоняющегося трава**, 401-2  
**Подорожника большого листья**, 402-2  
**Полыни горькой трава**, 403-2  
**Почечного чая листья**, 395-2  
**Пустырника листья**, 404-2  
**Пустырника трава**, 405-2

**Расторопши плоды**, 712-3  
**Ревеня корни**, 407-2  
**Репешка трава**, 410-2  
**Родиолы розовой корневища**  
 и корни, 411-2  
**Ромашки цветки**, 412-2  
**Рябины плоды**, 413-2

Сабельника болотного корневища с корнями, 414-2  
 Сенны листья, 416-2  
 Сенны листья с плодами, 417-2  
 Сенны остролистной плоды, 419-2  
 Сенны узколистной плоды, 420-2  
 Синюхи корневища с корнями, 421-2  
 Солодки корни, 423-2  
 Сосны почки, 424-2  
 Спорыша трава, 335-2  
 Сушеницы топяной трава, 425-2  
 Термопсиса ланцетного трава, 713-3  
 Тимьяна трава, 426-2  
 Тмина плоды, 428-2  
 Толокнянки листья, 429-2

Тыквы семена, 431-2  
 Тысячелистника трава, 431-2  
 Укропа пахучего плоды, 433-2  
 Фасоли створки, 433-2  
 Фенхеля горького плоды, 434-2  
 Фенхеля сладкого плоды, 435-2  
 Фиалки трава, 437-2  
 Фукус, 439-2  
 Хвоща полевого трава, 440-2  
 Хмеля шишки, 442-2  
 Чабреца трава, 443-2  
 Чага, 714-3

Череды трава, 444-2  
 Черемухи плоды, 445-2  
 Черники плоды свежие, 446-2  
 Черники плоды сухие, 447-2  
 Черный березовый гриб, 714-3  
 Чистотела трава, 448-2

Шалфея листья, 449-2  
 Шиповника плоды, 450-2

Эвкалипта прутовидного листья, 452-2  
 Эвкалипта шаровидного листья, 453-2  
 Элеутерококка корневища и корни, 454-2  
 Эхинацеи пурпурной трава, 457-2

## АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СУБСТАНЦИЙ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (АНГЛИЙСКИЙ И ЛАТИНСКИЙ ЯЗЫК)

Acetic acid, glacial, 271-2  
 Acetone, 82-2  
 Acetonum, 82-2  
 Acetylcysteine, 177-3  
 Acetylcysteinum, 177-3  
 Acetylsalicylic acid, 175-3  
 Aciclovir, 179-3  
 Aciclovirum, 179-3  
 Acid yellow, 266-2  
 Acidum aceticum glaciale, 271-2  
 Acidum acetylsalicylicum, 175-3  
 Acidum adipicum, 68-2  
 Acidum aminobutyricum, 139-3  
 Acidum aminocaproicum, 140-3  
 Acidum ascorbicum, 168-3  
 Acidum asparticum, 78-2  
 Acidum benzoicum, 186-3  
 Acidum boricum, 201-3  
 Acidum citricum anhydricum, 177-2  
 Acidum citricum monohydricum, 178-2  
 Acidum folicum, 619-3  
 Acidum formicum anhydricum, 423-3  
 Acidum formicum, 422-3  
 Acidum glutamicum, 247-3  
 Acidum hydrochloridum concentratum, 273-2  
 Acidum hydrochloridum dilutum, 274-2  
 Acidum methacrylicum et ethylis acrylas polymerisatum 1:1 dispersio 30 per centum, 197-2  
 Acidum methacrylicum et ethylis acrylas polymerisatum 1:1, 198-2  
 Acidum nicotinicum, 443-3  
 Acidum phosphoricum concentratum, 272-2  
 Acidum phosphoricum dilutum, 273-2  
 Acidum salicylicum, 521-3  
 Acidum sorbicum, 254-2  
 Acidum stearicum, 262-2  
 Acidum sulfuricum, 252-2  
 Acidum tartaricum, 92-2  
 Adeps lanae, 172-2  
 Adeps lanae cum aqua, 174-2  
 Adeps lanae hydrogenatus, 176-2  
 Adeps solidus, 128-2  
 Adeps suillus, 127-2  
 Adenosine, 123-3  
 Adenosinum, 123-3  
 Adipic acid, 68-2  
 Adrenaline tartrate, 125-3  
 Adrenalin tartras, 125-3  
 Aether, 696-3  
 Aether anaestheticus, 696-3  
 Alcohol benzylicus, 84-2  
 Alcohol cetyllicus, 280-2  
 Alcohol cetyllicus et stearyllicus, 282-2  
 Alcohol cetyllicus et stearyllicus emulsificans A, 282-2  
 Alcohol cetyllicus et stearyllicus emulsificans B, 284-2  
 Alcohol isopropyllicus, 130-2  
 Alcohol stearyllicus, 262-2  
 Allantoin, 131-3  
 Allantoinum, 131-3

Allura red AC, 156-2  
 Aluminium chloridum hexahydricum, 135-3  
 Aluminium oxidum hydricum, 133-3  
 Aluminium phosphas hydricus, 133-3  
 Aluminium chloride hexahydrate, 135-3  
 Aluminium oxide, hydrated, 133-3  
 Aluminium phosphate, hydrated, 133-3  
 Amantadine hydrochloride, 135-3  
 Amantadini hydrochloridum, 135-3  
 Ambroxol hydrochloride, 137-3  
 Ambroxoli hydrochloridum, 137-3  
 Amlalolum  
 (Acidum aminobutyricum), 139-3  
 Aminobutyric acid, 139-3  
 Aminocaproic acid, 140-3  
 Amiodarone hydrochloride, 142-3  
 Amiodaroni hydrochloridum, 142-3  
 Amitriptyline hydrochloride, 144-3  
 Amitriptylini hydrochloridum, 144-3  
 Amlodipine besilate, 146-3  
 Amlodipini besilas, 146-3  
 Ammonia solution, concentrated, 70-2  
 Ammoniae solutio concentrata, 70-2  
 Ammonii chloridum, 71-2  
 Ammonium chloride, 71-2  
 Amoxicillin trihydrate, 149-3  
 Amoxicillinum trihydricum, 149-3  
 Ampicillin anhydrous, 152-3  
 Ampicillin sodium, 155-3  
 Ampicillin trihydrate, 159-3  
 Ampicillinum anhydricum, 152-3  
 Ampicillinum natrium, 155-3  
 Ampicillinum trihydricum, 159-3  
 Anise oil, 72-2  
 Anisi aetheroleum, 72-2  
 Aqua ad iniectionem, 95-2  
 Aqua purificata, 99-2  
 Aqua valde purificata, 93-2  
 Argentum colloidal ad usum externum, 530-3  
 Argentum proteinicum, 529-3  
 Arginine aspartate, 162-3  
 Arginine hydrochloride, 164-3  
 Arginini aspartas, 162-3  
 Arginini hydrochloridum, 164-3  
 Articaine hydrochloride, 165-3  
 Articaini hydrochloridum, 165-3  
 Ascorbic acid, 168-3  
 Aspartame, 79-2  
 Aspartamum, 79-2  
 Aspartic acid, 78-2  
 Atenolol, 171-3  
 Atenololum, 171-3  
 Atropine sulphate, 173-3  
 Atropini sulfas, 173-3  
 Aurantii dulcis aetheroleum, 74-2  
 Azithromycin, 127-3  
 Azithromycinum, 127-3  
 Beeswax, white, 101-2  
 Bendazole hydrochloride, 264-3  
 Bendazoli hydrochloridum, 264-3  
 Benzalconium chloride, 83-2  
 Benzalkonii chloridum, 83-2

Benzethonii chloridum, 87-2  
 Benzethonium chloride, 87-2  
 Benzocaine, 187-3  
 Benzocainum, 187-3  
 Benzoic acid, 186-3  
 Benzyl alcohol, 84-2  
 Benzyl benzoate, 182-3  
 Benzylis benzoas, 182-3  
 Benzylpenicillin sodium, 183-3  
 Benzylpenicillinum natricum, 183-3  
 Betamethasone dipropionate, 191-3  
 Betamethasone valerate, 188-3  
 Betamethasoni dipropionas, 191-3  
 Betamethasoni valeras, 188-3  
 Bifonazole, 200-3  
 Bifonazolum, 200-3  
 Birch tar, 250-3  
 Bisacodyl, 194-3  
 Bisacodylum, 194-3  
 Bismuth subnitrate, heavy, 220-3  
 Bismuthi subnitratis ponderosus, 220-3  
 Bisoprolol fumarate, 196-3  
 Bisoprololi fumaras, 196-3  
 Bolus alba, 325-3  
 Borax, 226-2  
 Borax, 226-2  
 Boric acid, 201-3  
 Brilliant blue FCF, 88-2  
 Bromhexine hydrochloride, 202-3  
 Bromhexini hydrochloridum, 202-3  
 Butylhydroxyanisole, 90-2  
 Butylhydroxyanisolum, 90-2

Cacao oleum, 131-2  
 Caffeine, 361-3  
 Calcii carbonas, 137-2  
 Calcii chloridum dihydricum, 140-2  
 Calcii chloridum hexahydricum, 139-2  
 Calcii folinas, 322-3  
 Calcii gluconas, 314-3  
 Calcii gluconas anhydricus, 315-3  
 Calcii gluconas at iniectionem, 316-3  
 Calcii glycerophosphas, 313-3  
 Calcii lactas anhydricus, 318-3  
 Calcii lactas monohydricus, 319-3  
 Calcii lactas pentahydricus, 320-3  
 Calcii lactas trihydricus, 321-3  
 Calcii stearas, 137-2  
 Calcium carbonate, 137-2  
 Calcium chloride dihydrate, 140-2  
 Calcium chloride hexahydrate, 139-2  
 Calcium folinate, 322-3  
 Calcium gluconate, 314-3  
 Calcium gluconate, anhydrous, 315-3  
 Calcium gluconate for injection, 316-3  
 Calcium glycerophosphate, 313-3  
 Calcium lactate, anhydrous, 318-3  
 Calcium lactate monohydrate, 319-3  
 Calcium lactate pentahydrate, 320-3  
 Calcium lactate trihydrate, 321-3  
 Calcium stearate, 137-2  
 Camphor, D-, 141-2  
 Camphor, racemic, 144-2  
 Camphora, D-, 141-2

- Camphora racemica*, 144-2  
*Capsulae durae gelatinosae*, 146-2  
 Capsules, hard, gelatinous, 146-2  
*Captopril*, 326-3  
*Captoprilum*, 326-3  
*Carboxymethylamylum natricum A*, 214-2  
*Carboxymethylamylum natricum B*, 215-2  
*Carboxymethylamylum natricum C*, 217-2  
*Carmellosum natricum conexum*, 159-2  
*Carmoisine*, 148-2  
*Carvedilol*, 328-3  
*Carvedilolum*, 328-3  
*Caryophylli floris aetheroleum*, 102-2  
*Castor oil*, virgin, 151-2  
*Cefaclor*, 647-3  
*Cefaclorum*, 647-3  
*Cefalexin monohydrate*, 649-3  
*Cefalexinum monohydricum*, 649-3  
*Cefazolin sodium*, 644-3  
*Cefazolinum natricum*, 644-3  
*Cefoperazone sodium*, 652-3  
*Cefoperazonum natricum*, 652-3  
*Cefotaxime sodium*, 654-3  
*Cefotaximum natricum*, 654-3  
*Ceftriaxone sodium*, 657-3  
*Ceftriaxonum natricum*, 657-3  
*Cellulose*, microcrystalline, 276-2  
*Cellulosum microcrystallinum*, 276-2  
*Cera alba*, 101-2  
*Cetirizine dihydrochloride*, 642-3  
*Cetirizini dihydrochloridum*, 642-3  
*Cetostearyl alcohol*, 282-2  
*Cetostearyl alcohol* (type A), emulsifying, 282-2  
*Cetostearyl alcohol* (type B), emulsifying, 284-2  
*Cetyl alcohol*, 280-2  
*Cetyl palmitate*, 280-2  
*Cetyl palmitas*, 280-2  
*Chloral hydrate*, 630-3  
*Chlorali hydras*, 630-3  
*Chloramphenicol*, 631-3  
*Chloramphenicol palmitate*, 632-3  
*Chloramphenicoli palmitas*, 632-3  
*Chloramphenicolum*, 631-3  
*Chlorhexidine digluconate solution*, 634-3  
*Chlorhexidini digluconatis solutio*, 634-3  
*Chlorocresol*, 275-2  
*Chlorocresolum*, 275-2  
*Chloroform*, 636-3  
*Chloroformium*, 636-3  
*Chlorphenamine maleate*, 640-3  
*Chlorphenamini maleas*, 640-3  
*Chlortalidone*, 637-3  
*Chlortalidonum*, 637-3  
*Chymotrypsin*, 628-3  
*Chymotrypsinum*, 628-3  
*Cinnarizine*, 665-3  
*Cinnarizinum*, 665-3  
*Ciprofloxacin*, 667-3  
*Ciprofloxacin hydrochloride*, 669-3  
*Ciprofloxacini hydrochloridum*, 669-3  
*Ciprofloxacinum*, 667-3  
*Cisplatin*, 672-3  
*Cisplatinum*, 672-3  
*Citric acid*, anhydrous, 177-2  
*Citric acid*, monohydrate, 178-2  
*Cladribine*, 339-3  
*Cladribinum*, 339-3  
*Clarithromycin*, 342-3  
*Clarithromycinum*, 342-3  
*Clary sage oil*, 289-2  
*Clenbuterol hydrochloride*, 345-3  
*Clenbuteroli hydrochloridum*, 345-3  
*Clindamycin phosphate*, 347-3  
*Clindamycini phosphas*, 347-3  
*Clonidine hydrochloride*, 349-3  
*Clonidini hydrochloridum*, 349-3  
*Clotrimazole*, 351-3  
*Clotrimazolum*, 351-3  
*Clove oil*, 102-2  
*Cocoa butter*, 131-2  
*Cocois oleum raffinatum*, 152-2  
*Coconut oil*, refined, 152-2  
*Codeine*, 353-3  
*Codeine phosphate hemihydrate*, 356-3  
*Codeine phosphate sesquihydrate*, 358-3  
*Codeini phosphas hemihydricus*, 356-3  
*Codeini phosphas sesquihydricus*, 358-3  
*Codeinum*, 353-3  
*Coffeinum*, 361-3  
*Collargolum*, 530-3  
*Copovidone*, 152-2  
*Copovidonum*, 153-2  
*Copper sulphate*, anhydrous, 394-3  
*Copper sulphate*, pentahydrate, 395-3  
*Croscarmellose sodium*, 159-2  
*Crospovidone*, 161-2  
*Crospovidonum*, 161-2  
*Cupri sulfas anhydricus*, 394-3  
*Cupri sulfas pentahydricus*, 395-3  
*Cyanocobalamin*, 660-3  
*Cyanocobalaminum*, 660-3  
*Cyclophosphamide*, 661-3  
*Cyclophosphamidum*, 661-3  
*Cysteine hydrochloride monohydrate*, 675-3  
*Cysteiini hydrochloridum monohydricum*, 675-3  
  
**Dexamethasone sodium phosphate**, 251-3  
*Dexamethasoni natrii phosphas*, 251-3  
*Dexpantenol*, 254-3  
*Dexpantenolum*, 254-3  
*Dextran 40 for injection*, 255-3  
*Dextran 60 for injection*, 256-3  
*Dextran 70 for injection*, 258-3  
*Dextranum 40 ad iniectionem*, 255-3  
*Dextranum 60 ad iniectionem*, 256-3  
*Dextranum 70 ad iniectionem*, 258-3  
*Dextrin*, 110-2  
*Dextrinum*, 110-2  
*Dextromethorphan hydrobromide*, 260-3  
*Dextromethorphan hydrobromidum*, 260-3  
*Diazepam*, 262-3  
*Diazepamum*, 262-3  
*Dibazolium*, 264-3  
*Diclofenac diethylamine*, 268-3  
*Diclofenac sodium*, 270-3  
*Diclofenacum diethylaminum*, 268-3  
*Diclofenacum natricum*, 270-3  
*Digoxin*, 265-3  
*Digoxinum*, 265-3  
*Dikalii phosphas*, 111-2  
*Dimethyl sulfoxide*, 112-2  
*Dimethylis sulfoxidum*, 112-2  
*Dinatrii edetas*, 115-2  
*Dinatrii phosphas dihydricus*, 114-2  
*Diphenhydramine hydrochloride*, 272-3  
*Diphenhydramini hydrochloridum*, 272-3  
*Dipotassium phosphate*, 111-2  
*Disodium edetate*, 115-2  
*Disodium phosphate dihydrate*, 114-2  
*Doxorubicin hydrochloride*, 276-3  
*Doxorubicini hydrochloridum*, 276-3  
*Doxycycline hyclate*, 274-3  
*Doxycyclini hyclas*, 274-3  
*Droperidol*, 278-3  
*Droperidolum*, 278-3  
*Drotaverine hydrochloride*, 281-3  
*Drotaverini hydrochloridum*, 281-3  
  
**E-102**, 266-2  
**E-110**, 76-2  
**E-122**, 148-2  
**E-124**, 244-2  
**E-129**, 156-2  
**E-133**, 88-2  
**E-172**, 123-2, 124-2, 125-2  
*Emulgens № 1*, 293-2  
*Emulsifying agent № 1*, 293-2  
*Enalapril maleate*, 676-3  
*Enalapril maleas*, 676-3  
*Ephedrine hydrochloride*, 692-3  
*Ephedrine hydrochloride*, racemic, 694-3  
*Ephedrini hydrochloridum*, 692-3  
*Ephedrini racemici hydrochloridum*, 694-3  
*Ergocalciferol*, 679-3  
*Ergocalciferolum*, 679-3  
*Erythromycin*, 682-3  
*Erythromycin estolate*, 685-3  
*Erythromycini estolas*, 685-3  
*Erythromycinum*, 682-3  
*Ethacridine lactate monohydrate*, 688-3  
*Ethacridini lactas monohydricus*, 688-3  
*Ethanol 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 40%, 300-2*  
*Ethanol 96%*, 295-2  
*Ethanolum (96%)*, 295-2  
*Ether*, 696-3  
*Ether*, anaesthetic, 696-3  
*Ethylmorphine hydrochloride*, 690-3  
*Ethylmorphini hydrochloridum*, 690-3  
*Eucalypti aetheroleum*, 292-2  
*Eucalyptus oil*, 292-2  
  
**Famotidine**, 596-3  
*Famotidinum*, 596-3  
**Fentanyl**, 609-3  
*Fentanylum*, 609-3  
*Ferri chloridum hexahydricum*, 283-3  
*Ferric chloride hexahydrate*, 283-3  
*Ferrosi sulfas heptahydricus*, 126-2  
*Ferrous sulfate heptahydrate*, 126-2  
*Fluconazole*, 613-3  
*Fluconazolum*, 613-3  
*Fludarabine phosphate*, 610-3  
*Fludarabini phosphas*, 610-3  
*Fluocinolone acetonide*, 616-3  
*Fluocinoloni acetonidum*, 616-3  
*Flutamide*, 618-3  
*Flutamidum*, 618-3  
*Folic acid*, 619-3  
*Formaldehyde solution (35 per cent)*, 621-3  
*Formaldehydi solutio (35 per centum)*, 621-3  
*Formic acid*, 422-3  
*Formic acid anhydrous*, 423-3  
*Framycetini sulfas*, 622-3  
*Framycetin sulphate*, 622-3  
*Furazolidone*, 625-3  
*Furazolidonum*, 625-3  
*Furosemide*, 626-3  
*Furosemidum*, 626-3  
  
**Gelatin**, 118-2  
*Gelatina*, 118-2  
*Glibenclamide*, 236-3  
*Glibenclamidum*, 236-3  
*Gliclazide*, 238-3  
*Gliclazidum*, 238-3  
*Globuli saccharis*, 163-2  
*Glucosamine hydrochloride*, 249-3  
*Glucosamini hydrochloridum*, 249-3  
*Glucose anhydrous*, 107-2  
*Glucose monohydrate*, 109-2  
*Glucosum anhydricum*, 107-2  
*Glucosum monohydricus*, 109-2  
*Glutamic acid*, 247-3  
*Glycerol monostearate 40-55*, 106-2  
*Glycerol*, 240-3  
*Glycerol (85 per cent)*, 243-3  
*Glyceroli monostearas 40-55*, 106-2  
*Glycerolum*, 240-3  
*Glycerolum (85 per centum)*, 243-3  
*Glycine*, 245-3  
*Glycinum*, 245-3  
*Green soap*, 202-2  
*Guaifenesin*, 222-3  
*Guaifenesinum*, 222-3  
  
**Hard fat**, 128-2  
*Helianthi annui oleum raffinatum*, 237-2  
*Heparin sodium*, 224-3  
*Heparinum natricum*, 224-3  
*Human plasma for fractionation*, 486-3  
*Hydrochloric acid, concentrated*, 273-2  
*Hydrochloric acid, dilute*, 274-2  
*Hydrochlorothiazide*, 233-3  
*Hydrochlorothiazidum*, 233-3  
*Hydrocortisone*, 226-3  
*Hydrocortisone acetate*, 229-3  
*Hydrocortisoni acetas*, 229-3  
*Hydrocortisonum*, 226-3  
*Hydrogen peroxide solution (3 per cent)*, 221-3

Hydrogen peroxide solution  
(30 per cent), 221-3  
*Hydrogenii peroxidum*  
3 per centum, 221-3  
*Hydrogenii peroxidum*  
30 per centum, 221-3  
Hydroxycarbamide, 232-3  
Hydroxycarbamidum, 232-3  
Hydroxypropylcellulose, 104-2  
Hydroxypropylcellulosum, 104-2

Ibuprofen, 283-3  
*Ibuprofenum*, 283-3  
Ichthammol, 307-3  
*Ichthammolum*, 307-3  
*Ichthyolum*, 307-3  
Iodine, 308-3  
*Iodum*, 308-3  
Iron oxide, black, 125-2  
Iron oxide, red, 124-2  
Iron oxide, yellow, 123-2  
Indapamide, 296-3  
*Indapamidum*, 296-3  
Indometacin, 298-3  
*Indometacinum*, 298-3  
Insulin, human, 303-3  
Insulin, porcine, 300-3  
*Insulinum humanum*, 303-3  
*Insulinum porcinum*, 300-3  
Isoleucine, 287-3  
*Isoleucinum*, 287-3  
Isoniazid, 289-3  
*Isoniazidum*, 289-3  
Isopropyl alcohol, 130-2  
Isopropyl myristate, 129-2  
*Isopropylis myristas*, 129-2  
Isosorbide dinitrate, diluted, 290-3  
Isosorbide mononitrate, diluted, 293-3  
*Isosorbidi dinitras dilutus*, 290-3  
*Isosorbidi mononitras dilutus*, 293-3

**Kalii acetat**, 132-2  
*Kalii bromidum*, 309-3  
*Kalii chloridum*, 135-2  
*Kalii dihydrogenophosphas*, 133-2  
*Kalii hydrgenaspartas hemihydricus*, 310-3  
*Kalii iodidum*, 311-3  
*Kalii metabisulfis*, 312-3  
*Kalii permanganas*, 313-3  
*Kalii sorbas*, 134-2  
Kaolin, heavy, 325-3  
*Kaolinum ponderosum*, 325-3  
Ketoconazole, 330-3  
*Ketoconazolum*, 330-3  
Ketoprofen, 332-3  
*Ketoprofenum*, 332-3  
Ketorolac trometamol, 335-3  
*Ketorolacum trometamolum*, 335-3  
Ketotifen hydrogen fumarate, 337-3  
*Ketotifeni hydrogenofumaras*, 337-3

**Lacca**, 291-2  
Lactose, anhydrous, 169-2  
Lactose monohydrate, 171-2  
*Lactosum anhydricum*, 169-2  
*Lactosum monohydricum*, 171-2  
Lard, 127-2  
*Lavandulae aetheroleum*, 167-2  
Lavender oil, 167-2  
Lemon oil, 179-2  
Levomenthol, 366-3  
*Levomentholum*, 366-3  
Levothyroxine sodium, 367-3  
*Levothyroxinum natricum*, 367-3  
Leucine, 369-3  
*Leucinum*, 369-3  
Lidocaine hydrochloride, 371-3  
*Lidocaini hydrochloridum*, 371-3  
Lincomycin hydrochloride, 377-3  
*Lincomycini hydrochloridum*, 377-3  
Lisinopril dihydrate, 375-3  
*Lisinoprilum dihydricum*, 375-3  
*Limonis aetheroleum*, 179-2  
Loperamide hydrochloride, 381-3  
Loperamide oxide monohydrate, 384-3

*Loperamidi hydrochloridum*, 381-3  
*Loperamidi oxidum monohydricum*, 384-3  
Loratadine, 386-3  
*Loratadinum*, 386-3  
Lovastatin, 379-3  
*Lovastatinum*, 379-3  
Lysine hydrochloride, 373-3  
*Lysini hydrochloridum*, 373-3

**Macrogola**, 192-2  
Macrogol cetostearyl ether, 190-2  
*Macrogolglycerol hydroxystearate*, 191-2  
*Macrogolglyceroli hydroxystearas*, 191-2  
Macrogoli aether cetostearyllicus, 190-2  
Macrogols, 192-2  
*Magnesii aspartas dihydricus*, 389-3  
*Magnesii chloridum 4,5-hydricum*, 187-2  
*Magnesii chloridum hexahydricum*, 189-2  
*Magnesii citras anhydricus*, 391-3  
*Magnesii hydroxidum*, 390-3  
*Magnesii oxidum leve*, 183-2  
*Magnesii oxidum ponderosum*, 184-2  
*Magnesii stearas*, 185-2  
*Magnesii sulfas heptahydricus*, 187-2  
*Magnesii subcarbonas levis*, 181-2  
*Magnesii subcarbonas ponderosus*, 182-2  
Magnesium aspartate dihydrate, 389-3  
Magnesium carbonate, heavy, 182-2  
Magnesium carbonate, light, 181-2  
Magnesium chloride 4,5-hydrate, 187-2  
Magnesium chloride hexahydrate, 189-2  
Magnesium citrate, anhydrous, 391-3  
Magnesium hydroxide, 390-3  
Magnesium oxide, heavy, 184-2  
Magnesium oxide, light, 183-2  
Magnesium stearate, 185-2  
Magnesium sulphate heptahydrate, 187-2  
Maize oil, refined, 165-2  
Maize starch, 166-2  
Mannitol, 392-3  
*Mannitolum*, 392-3  
Maydis amyllum, 166-2  
*Maydis oleum raffinatum*, 165-2  
*Melaleucaae aetheroleum*, 288-2  
*Menthae piperitae aetheroleum*, 206-2  
Menthol, racemic, 396-3  
*Mentholum racemicum*, 396-3  
Mercaptopurine, 397-3  
*Mercaptopurinum*, 397-3  
Metacresol, 195-2  
*Metacresolum*, 195-2  
Metamizole sodium, 398-3  
*Metamizolum natricum*, 398-3  
Metformin hydrochloride, 413-3  
*Metformini hydrochloridum*, 413-3  
Methacrylic acid —  
ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion  
30 per cent, 197-2  
Methacrylic acid —  
ethyl acrylate copolymer (1:1), 198-2  
Methenamine, 103-2  
*Methenaminum*, 103-2  
Methionine DL-, -3  
*Methioninum*, DL-, -3  
Methyl parahydroxybenzoate, 199-2  
*Methylis parahydroxybenzoas*, 199-2  
Methylcellulose, 404-3  
*Methylcellulosum*, 404-3  
*Methylenum Coeruleum*, 400-3  
Methylthioninium chloride, 400-3  
*Methylthioninii chloridum*, 400-3  
Methyluracil, 403-3  
*Methyluracilum*, 403-3  
Metoclopramide hydrochloride, 407-3  
*Metoclopramidi hydrochloridum*, 407-3  
Metoprolol tartrate, 408-3  
*Metoprololi tartras*, 408-3  
Metoprolol tartrate, 408-3  
Metronidazole, 411-3  
*Metronidazolum*, 411-3  
Miconazole nitrate, 415-3  
*Miconazoli nitrates*, 415-3  
Morphine hydrochloride, 417-3  
Morphine sulfate, 419-3  
*Morphini hydrochloridum*, 417-3

*Morphini sulfas*, 419-3

**Naphazoline hydrochloride**, 437-3  
*Naphazoline nitrate*, 439-3  
*Naphazolini hydrochloridum*, 437-3  
*Naphazolini nitrates*, 439-3  
Naproxen, 423-3  
*Naproxenum*, 423-3  
*Natrii acetat trihydricus*, 207-2  
*Natrii aminosalicylas dihydricus*, 426-3  
*Natrii benzoas*, 209-2  
*Natrii bromidum*, 428-3  
*Natrii caprylas*, 430-3  
*Natrii carbonas anhydricus*, 212-2  
*Natrii carbonas decahydricus*, 212-2  
*Natrii carbonas monohydricus*, 213-2  
*Natrii chloridum*, 435-3  
*Natrii citras*, 436-3  
*Natrii hydrogenocarbonas*, 429-3  
*Natrii dihydrogenophosphas dihydricus*, 211-2  
*Natrii hydroxidum*, 210-2  
*Natrii lactatis solutio*, 218-2  
*Natrii (S)-lactatis solutio*, 220-2  
*Natrii laurilsulfas*, 221-2  
*Natrii metabisulfis*, 431-3  
*Natrii picosulfas*, 432-3  
*Natrii salicylas*, 434-3  
*Natrii sulfas anhydricus*, 222-2  
*Natrii sulfas decahydricus*, 223-2  
*Natrii sulfis anhydricus*, 224-2  
*Natrii sulfis heptahydricus*, 225-2  
*Natrii thiosulfas*, 227-2  
Nicotinamide, 442-3  
*Nicotinamidum*, 442-3  
Nicotinic acid, 443-3  
Nifedipine, 451-3  
*Nifedipinum*, 451-3  
Nimesulide, 444-3  
*Nimesulidum*, 444-3  
Nitrofurantoin, 448-3  
*Nitrofurantoinum*, 448-3  
Nitrofurantoin, 450-3  
*Nitrofurantoinum*, 450-3  
Nystatin, 446-3  
*Nystatinum*, 446-3

**Octyldodecanol**, 227-2  
*Octyldodecanolum*, 227-2  
Ofloxacin, 461-3  
*Ofloxacinum*, 461-3  
*Oleum vaselini*, 229-2  
*Oleum Rusci*, 250-3  
Ondansetron hydrochloride dihydrate, 459-3  
*Ondansetroni hydrochloridum dihydricum*, 459-3  
*Oryzae amyllum*, 249-2  
Oxacillin sodium monohydrate, 453-3  
*Oxacillinum natricum monohydricum*, 453-3  
Oxymetazoline hydrochloride, 457-3  
*Oxymetazolini hydrochloridum*, 457-3

**Paclitaxel**, 464-3  
*Paclitaxelum*, 464-3  
Papaverine hydrochloride, 468-3  
*Papaverini hydrochloridum*, 468-3  
Paracetamol, 473-3  
*Paracetamolum*, 473-3  
Paraffin, hard, 472-3  
Paraffin, liquid, 229-2  
Paraffin, soft, 204-3  
Paraffin, white soft, 470-3  
Paraffin, yellow soft, 471-3  
*Paraffinum liquidum*, 229-2  
*Paraffinum solidum*, 472-3  
Peppermint oil, 206-2  
Perindopril tert-butylamine, 476-3  
*Perindoprii tert-butylaminum*, 476-3  
Pheniramine maleate, 603-3  
*Pheniramini maleas*, 603-3  
Phenobarbital, 605-3  
*Phenobarbitalum*, 605-3  
Phenol, 607-3  
*Phenolphthalein*, 608-3



- Phenolphthaleinum*, 608-3  
*Phenolum*, 607-3  
 Phenylephrine, 598-3  
*Phenylephrine hydrochloride*, 601-3  
*Phenylephrini hydrochloridum*, 601-3  
*Phenylephrinum*, 598-3  
 Phosphoric acid, concentrated, 272-2  
 Phosphoric acid, dilute, 273-2  
*Pilocarpine hydrochloride*, 479-3  
*Pilocarpini hydrochloridum*, 479-3  
 Pine silvestris oil, 260-2  
*Pini silvestris aetheroleum*, 260-2  
 Piperazine adipate, 481-3  
*Piperazini adipas*, 481-3  
 Piracetam, 485-3  
*Piracetamum*, 485-3  
*Pix liquida Betulae*, 250-3  
*Plasma humanum*  
*ad separationem*, 486-3  
*Poly(alcohol vinylicus)*, 238-2  
 Polysorbate 20, 239-2  
 Polysorbate 40, 240-2  
 Polysorbate 60, 241-2  
 Polysorbate 80, 243-2  
*Polysorbatum* 20, 239-2  
*Polysorbatum* 40, 240-2  
*Polysorbatum* 60, 241-2  
*Polysorbatum* 80, 243-2  
 Poly(vinyl alcohol), 238-2  
 Ponceau 4R, 244-2  
 Potassium acetate, 132-2  
 Potassium bromide, 309-3  
 Potassium chloride, 135-2  
 Potassium dihydrogen phosphate, 133-2  
 Potassium hydrogen aspartate hemihydrate, 310-3  
 Potassium iodide, 311-3  
 Potassium metabisulphite, 312-3  
 Potassium permanganate, 313-3  
 Potassium sorbate, 134-2  
 Potato starch, 150-2  
 Povidone, 234-2  
 Povidone, iodinated, 488-3  
*Povidonum*, 234-2  
*Povidonum iodinatum*, 488-3  
 Prednisolone, 490-3  
*Prednisolonum*, 490-3  
 Procainamide hydrochloride, 493-3  
*Procaïnamidī hydrochloridum*, 493-3  
 Procaine hydrochloride, 492-3  
*Procaīni hydrochloridum*, 492-3  
 Proline, 495-3  
*Prolinum*, 495-3  
 Promethazine hydrochloride, 496-3  
*Promethazini hydrochloridum*, 496-3  
 Propolis, 498-3  
*Propolis*, 498-3  
 Propranolol hydrochloride, 500-3  
*Propranololī hydrochloridum*, 500-3  
 Propyl parahydroxybenzoate, 247-2  
*Propylis parahydroxybenzoas*, 247-2  
 Propylene glycol, 246-2  
*Propylenglycolum*, 246-2  
*Protargolum*, 529-3  
 Pseudoephedrine hydrochloride, 502-3  
*Pseudoepheđrini hydrochloridum*, 502-3  
 Pyrantel embonate, 483-3  
*Pyranteli embonas*, 483-3  
  
**Ranitidine hydrochloride**, 504-3  
*Ranitidini hydrochloridum*, 504-3  
 Resorcinol, 506-3  
*Resocinolum*, 506-3  
 Riboflavin, 507-3  
 Riboflavin sodium phosphate, 509-3  
*Riboflavini natrii phosphas*, 509-3  
*Riboflavinum*, 507-3  
 Rice starch, 249-2  
 Ricini oleum virginale, 151-2  
 Rifabutin, 511-3  
*Rifabutīnum*, 511-3  
 Rifampicin, 513-3  
*Rifampicinum*, 513-3  
 Roxithromycin, 515-3  
*Roxithromycinum*, 515-3  
 RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate, 568-3  
 RRR- $\alpha$ -Tocopherylis acetate, 568-3  
*Rutinum*, 518-3  
 Rutoside trihydrate, 518-3  
*Rutosidum trihydricum*, 518-3  
  
**Saccharin sodium**, 250-2  
*Saccharinum natricum*, 250-2  
*Saccharum*, 526-3  
*Salbutamolī sulfas*, 523-3  
 Salbutamol sulphate, 523-3  
 Salicylic acid, 521-3  
*Salviae sclareae aetheroleum*, 289-2  
*Sapo viridis*, 202-2  
 Shellac, 291-2  
 Sildenafil citrate, 530-3  
*Sildenafilī citras*, 530-3  
 Silica, colloidal anhydrous, 158-2  
 Silica, colloidal hydrated, 158-2  
*Silica colloidalis anhydrica*, 158-2  
*Silica colloidalis hydrica*, 158-2  
 Silver, colloidal, for external use, 530-3  
 Silver protein, 529-3  
 Simvastatin, 532-3  
*Simvastatinum*, 532-3  
 Sodium acetate trihydrate, 207-2  
 Sodium aminosalicylate dihydrate, 426-3  
 Sodium benzoate, 209-2  
 Sodium bromide, 428-3  
 Sodium caprilate, 430-3  
 Sodium carbonate, anhydrous, 212-2  
 Sodium carbonate decahydrate, 212-2  
 Sodium carbonate monohydrate, 213-2  
 Sodium chloride, 435-3  
 Sodium citrate, 436-3  
 Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, 211-2  
 Sodium hydrogen carbonate, 429-3  
 Sodium hydroxide, 210-2  
 Sodium lactate solution, 218-2  
 Sodium (S)-lactate solution, 220-2  
 Sodium laurilsulfate, 221-2  
 Sodium metabisulphite, 431-3  
 Sodium picosulfate, 432-3  
 Sodium salicylate, 434-3  
 Sodium starch glycolate (type A), 214-2  
 Sodium starch glycolate (type B), 215-2  
 Sodium starch glycolate (type C), 217-2  
 Sodium sulfate, anhydrous, 222-2  
 Sodium sulfate decahydrate, 223-2  
 Sodium sulphite, anhydrous, 224-2  
 Sodium sulphite, heptahydrate, 225-2  
 Sodium thiosulphate, 227-2  
*Soiae oleum hydrogenatum*, 252-2  
*Soiae oleum raffinatum*, 254-2  
*Solani amyllum*, 150-2  
 Sorbic acid, 254-2  
 Sorbitol, 256-2  
 Sorbitol, liquid (crystallising), 258-2  
 Sorbitol, liquid (non-crystallising), 259-2  
*Sorbitolum*, 256-2  
*Sorbitolum liquidum cristallisabile*, 258-2  
*Sorbitolum liquidum non cristallisabile*, 259-2  
 Soya-bean oil, hydrogenated, 252-2  
 Soya-bean oil, refined, 254-2  
*Spiritus aethylicus* 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 40%, 300-2  
*Spiritus aethylicus* 96%, 295-2  
 Spironolactone, 535-3  
*Spironolactonum*, 535-3  
 Stearic acid, 262-2  
 Stearyl alcohol, 262-2  
 Sucrose, 526-3  
 Sugar grain, 263-2  
 Sulfacetamide sodium, 545-3  
*Sulfacetamidum natricum*, 545-3  
*Sulfacylum-natrium*, 545-3  
 Sulfaguanidine, 540-3  
*Sulfaguanidinum*, 540-3  
 Sulfamethoxazole, 541-3  
*Sulfamethoxazolum*, 541-3  
 Sulfanilamide, 544-3  
*Sulfanilamidum*, 544-3  
 Sulfur ad usum externum, 528-3  
 Sulphur for external use, 528-3  
 Sulphuric acid, 252-2  
*Sultamicillini tosilas dihydricus*, 536-3  
 Sultamicillin tosilate dihydrate, 536-3  
 Sunflower oil, refined, 237-2  
 Sunset yellow, 76-2  
 Sweet orange oil, 74-2  
  
**Talc**, 264-2  
*Talcum*, 264-2  
 Tannic acid, 547-3  
*Tanninum*, 547-3  
 Tartaric acid, 92-2  
 Tartrazine, 266-2  
*Taufonum*, 548-3  
 Taurine, 548-3  
*Taurinum*, 548-3  
 Tea tree oil, 288-2  
 Terbinafine hydrochloride, 555-3  
*Terbinafini hydrochloridum*, 555-3  
*Terebinthinae oleum rectificatum*, 556-3  
 Tetracaine hydrochloride, 557-3  
*Tetracaini hydrochloridum*, 557-3  
 Tetracycline, 560-3  
*Tetracyclinum*, 560-3  
 Tetrazoline hydrochloride, 562-3  
*Tetryzolini hydrochloridum*, 562-3  
 Theophylline-ethylenediamine, 550-3  
 Theophylline-ethylenediamine for injection, 553-3  
 Theophylline-ethylenediamine hydrate, 551-3  
*Theophyllinum*  
*et ethylenediaminum*, 550-3  
*Theophyllinum et ethylenediaminum hydricum*, 551-3  
*Theophyllinum et ethylenediaminum pro injectionibus*, 553-3  
 Thiamine hydrochloride, 563-3  
*Thiāmini hydrochloridum*, 563-3  
 Threonine, 576-3  
*Threoninum*, 576-3  
*Timololi maleas*, 566-3  
 Timolol maleate, 566-3  
 Titanii dioxide, 268-2  
 Titanium dioxide, 268-2  
 Tocopherol, all-rac- $\alpha$ -, -3  
*Tocopherolum*, int-rac- $\alpha$ -, -3  
 Tocopheryl acetate, RRR- $\alpha$ -, -3  
 Tocopheryl acetate, all-rac- $\alpha$ -, -3  
*Tocopherylis acetate*, RRR- $\alpha$ -, -3  
*Tocopherylis acetate*, int-rac- $\alpha$ -, -3  
 Tolnaftate, 574-3  
*Tolnaftatum*, 574-3  
 Triamcinolone acetate, 578-3  
*Triamcinoloni acetamidum*, 578-3  
 Tribenoside, 580-3  
*Tribenosidum*, 580-3  
 Trimetazidine dihydrochloride, 582-3  
*Trimetazidini dihydrochloridum*, 582-3  
 Trimethoprim, 584-3  
*Trimethoprimum*, 584-3  
 Triticum amyllum, 248-2  
 Trolamine, 269-2  
*Trolaminum*, 269-2  
 Tropisetron hydrochloride, 593-3  
*Tropisetroni hydrochloridum*, 593-3  
 Troxerutin, 591-3  
*Troxerutinum*, 591-3  
 Tryptophan, 588-3  
*Tryptophanum*, 588-3  
 Turpentine oil, 556-3  
  
**Urea**, 201-2  
*Ureum*, 201-2  
*Urotropinum*, 103-2  
  
**Valine**, 205-3  
*Valinum*, 205-3  
 Vancomycin hydrochloride, 207-3  
*Vancomycini hydrochloridum*, 207-3  
 Vanillin, 91-2  
*Vanillinum*, 91-2

*Vaselinum*, 204-3  
*Vaselinum album*, 470-3  
*Vaselinum flavum*, 471-3  
*Verapamil hydrochloride*, 213-3  
*Verapamili hydrochloridum*, 213-3  
*Vikasol*, 216-3  
*Vikasolum*, 216-3  
*Vinpocetine*, 218-3  
*Vinpocetinum*, 218-3  
**Warfarin sodium**, 209-3  
*Warfarin sodium clathrate*, 211-3  
*Warfarinum natricum*, 209-3  
*Warfarinum natricum clathratum*, 211-3

Water for injections, 95-2  
 Water, highly purified, 93-2  
 Water, purified, 99-2  
 Wheat starch, 248-2  
 Wool fat, 172-2  
 Wool fat, hydrogenated, 176-2  
 Wool fat, hydrous, 174-2  
**Xanthan gum**, 164-2  
*Xanthani gummi*, 164-2  
*Xylometazoline hydrochloride*, 363-3  
*Xylometazolini hydrochloridum*, 363-3  
**Zinc acetate dihydrate**, 286-2

**Zinc chloride**, 287-2  
**Zinc oxide**, 662-3  
**Zinc sulphate heptahydrate**, 664-3  
**Zinc sulphate hexahydrate**, 663-3  
**Zinc sulphate monohydrate**, 664-3  
*Zinci acetat dihydricus*, 286-2  
*Zinci chloridum*, 287-2  
*Zinci oxidum*, 662-3  
*Zinci sulfas heptahydricus*, 664-3  
*Zinci sulfas hexahydricus*, 663-3  
*Zinci sulfas monohydricus*, 664-3

### АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (АНГЛИЙСКИЙ И ЛАТИНСКИЙ ЯЗЫК)

**Absinthii herba**, 403-2  
*Acori calami rhizomata*, 301-2  
*Adonidis vernalis herba*, 334-2  
*Adonis flower\**, 334-2  
*Agastache rugosa herba*, 380-2  
*Agrimoniae herba*, 410-2  
**Agrimony**, 410-2  
*Alder fruit\**, 391-2  
*Alni fructus*, 391-2  
*Alni glutinosae folia*, 392-2  
*Alni incanae folia*, 389-2  
*Althaeae radices*, 302-2  
*Anethi graveolentis fructus*, 433-2  
**Angelica root**, 342-2  
*Angelicae radices*, 342-2  
*Araliae mandshuricae radices*, 303-2  
*Arnica flower*, 304-2  
*Arnicae flores*, 304-2  
*Atropae belladonnae folia*, 312-2  
**Barberry leaf\***, 308-2  
**Barberry root\***, 307-2  
**Bearberry leaf**, 429-2  
*Begonia folia*, 309-2  
**Belladonna leaf**, 312-2  
*Berberidis vulgaris folia*, 308-2  
*Berberidis vulgaris radices*, 307-2  
*Bergeniae crassifoliae rhizomata*, 306-2  
*Betulae folia*, 314-2  
*Betulae gemmae*, 315-2  
*Bidentis herba*, 444-2  
*Bilberry fruit, dried*, 447-2  
*Bilberry fruit, fresh*, 446-2  
*Birch gemma\**, 315-2  
**Birch leaf**, 314-2  
*Bird cherry\**, 445-2  
**Bistort root\***, 348-2  
*Bistortae rhizomata*, 348-2  
*Black alder leaf\**, 392-2  
*Blue cornflower\**, 330-2  
*Bogbean leaf*, 331-2  
*Bur marigold\**, 444-2  
*Bursae pastoris herba*, 397-2

**Calendula flower**, 385-2  
*Calendulae flores*, 385-2  
*Caraway fruit*, 428-2  
*Carvi fructus*, 428-2  
*Centaureae cyani flores*, 330-2  
*Centaurii herba*, 348-2  
*Cetrariae thalli*, 352-2  
*Centauri*, 348-2  
*Chelidonii herba*, 448-2  
*Coltsfoot leaf\**, 377-2  
*Comari palustris rhizomata cum radicibus*, 414-2  
*Common buckthorn fruit\**, 706-3  
*Common plantain leaf\**, 402-2  
*Convallariae flores*, 365-2  
*Convallariae folia*, 363-2  
*Convallariae herba*, 364-2  
**Coriander**, 708-3  
*Coriandri fructus*, 708-3  
*Cowberry leaf\**, 324-2  
*Crataegi flores*, 323-2  
*Crataegi folia*, 317-2

*Crataegi folia cum flores*, 319-2  
*Crataegi fructus*, 320-2  
*Crystal tea ledum\**, 305-2  
*Cucurbitae semina*, 431-2

**Dandelion root\***, 388-2  
**Digitalis leaf**, 383-2  
*Digitalis purpureae folia*, 383-2  
*Dill fruit\**, 433-2  
**Dog rose**, 450-2

**Echinaceae purpureae herba**, 457-2  
**Elder flower**, 326-2  
*Elecampane flower\**, 703-3  
*Elecampane root\**, 337-2  
*Elefant's-ear leaf\**, 309-2  
*Eleutherococci rhizomata et radices*, 454-2  
*Eleutherococcus*, 454-2  
*Equiseti arvensis herba*, 440-2  
*Equisetum stem*, 440-2  
*Eucaiypti globuli folia*, 453-2  
*Eucaiypti viminalis foia*, 452-2  
**Eucalyptus leaf**, 453-2  
*Eucalyptus viminalis leaf\**, 452-2  
**Fennel, bitter**, 434-2  
**Fennel, sweet**, 435-2  
*Filipendulae ulmariae flores*, 360-2  
*Filipendulae ulmariae herba*, 358-2  
**Flagroot\***, 301-2  
*Foeniculi amari fructus*, 434-2  
*Foeniculi dulcis fructus*, 435-2  
*Fragariae vescae folia*, 706-3  
*Fragariae vescae fructus*, 707-3  
**Frangula bark**, 356-2  
*Frangulae cortex*, 356-2  
*Fucus vel ascophyllum*, 439-2  
*Fungus betulinus*, 714-3

**Gentian root**, 333-2  
*Gentianae radices*, 333-2  
**Giant-hyssop\***, 380-2  
**Ginger**, 351-2  
*Ginkgo folia*, 331-2  
**Ginkgo leaf**, 331-2  
**Ginseng**, 343-2  
*Ginseng radices*, 343-2  
*Glycyrrhizae radices*, 423-2  
*Gnaphalii uliginosi herba*, 425-2  
**Great valerian root\***, 421-2  
**Greater celandine**, 448-2  
**Grey alder leaf\***, 389-2

**Haricot pods\***, 433-2  
**Hawthorn berries**, 320-2  
**Hawthorn flower\***, 323-2  
**Hawthorn leaf\***, 317-2  
**Hawthorn leaf and flower**, 319-2  
*Helichrysi arenarii flores*, 316-2  
**Henbane leaf\***, 310-2  
*Hippophaes ramnoides fructus recens*, 387-2  
**Hop strobile**, 442-2  
*Hyoscyami nigri folia*, 310-2  
*Hyperici herba*, 346-2

**Iceland moss**, 352-2  
*Inonotus obliquus*, 714-3  
*Inulae helenii flores*, 703-3  
*Inulae helenii rhizomata et radices*, 337-2

**Japanese angelica tree root\***, 303-2  
**Java tea**, 395-2  
**Juniper**, 381-2  
*Juniperi communis fructus*, 381-2  
*Juniperi pseudo-fructus*, 381-2

**Kelp**, 439-2  
**Knotgrass**, 335-2

**Laminaria\***, 362-2  
*Laminariae thalli*, 362-2  
*Lanceleaf thermopsis herba\**, 713-3  
*Lavandulae flores*, 360-2  
**Lavender flower**, 360-2  
*Leather bergenia root\**, 306-2  
*Ledi palustris cornus*, 305-2  
*Leonuri folia*, 404-2  
*Leonuri herba*, 405-2  
**Leuzea leaf\***, 368-2  
*Levistici radices*, 372-2  
*Lichen islandicus*, 352-2  
*Lily-of-the-valley flower\**, 365-2  
*Lily-of-the-valley herb\**, 364-2  
*Lily-of-the-valley leaf\**, 363-2  
**Lime flower**, 370-2  
*Lini semen*, 372-2  
**Linseed**, 372-2  
*Liquiritiae radices*, 423-2  
**Liquorice root**, 423-2  
**Lovage root**, 372-2  
*Lupuli strobili*, 442-2

**Macleaya leaf\***, 373-2  
*Macleayae folia*, 373-2  
**Madder root\***, 375-2  
**Maize style\***, 358-2  
**Maral root\***, 367-2  
**Marsh cudweed herb\***, 425-2  
**Marshmallow root**, 302-2  
**Matricaria flower**, 412-2  
*Matricariae flores*, 412-2  
**Meadowsweet**, 358-2  
**Meadowsweet flower\***, 360-2  
**Melilot**, 704-3  
*Meliloti herba*, 704-3  
**Melissa herb\***, 379-2  
**Melissa leaf**, 378-2  
*Melissae folia*, 378-2  
*Melissae herba*, 379-2  
*Menthae piperitae folia*, 382-2  
*Menyanthidis trifoliatae folia*, 331-2  
**Milk-thistle fruit**, 712-3  
*Millefolii herba*, 331-2  
**Motherwort**, 405-2  
**Motherwort leaf\***, 404-2  
*Myrtilli fructus recens*, 446-2  
*Myrtilli fructus siccus*, 447-2

**Nettle leaf**, 354-2

**Oak bark**, 338-2

Oregano, 341-2  
*Origani herba*, 341-2  
*Orthosiphonis staminei folia*, 395-2

**Padi fructus**, 445-2  
*Paeoniae anomala herba*, 401-2  
*Paeoniae anomala rhizomata et radices*, 400-2  
*Passiflorae herba*, 396-2  
 Passion flower, 396-2  
 Peony herb\*, 401-2  
 Peony root\*, 400-2  
 Peppermint leaf, 382-2  
*Phaseoli vulgaris valvae fructus*, 433-2  
 Pine gemma\*, 424-2  
*Pini gemmae*, 424-2  
*Plantaginis majoris folia*, 402-2  
*Polemonii coerulei rhizomata cum radicibus*, 421-2  
*Polygoni avicularis herba*, 335-2  
*Polygoni hydropiperis herba*, 701-3  
*Polygoni persicariae herba*, 702-3  
*Potentilla albae herba*, 710-3  
*Potentilla root\**, 414-2  
 Primula root, 398-2  
*Primulae radices*, 398-2  
 Pumpkin seed\*, 431-2  
 Purple coneflower herb, 457-2

**Quercus cortex**, 338-2

**Raspberry fruit**, 374-2  
*Rhamni catharticae fructus*, 706-3  
*Rhapontici carthamoides folia*, 368-2  
*Rhapontici carthamoides rhizomata cum radicibus*, 367-2  
*Rhei radices*, 407-2

Rhubarb, 407-2  
*Rodiolae roseae rhizomata et radices*, 411-2  
*Rosae fructus*, 450-2  
 Rosewort root\*, 410-2  
 Rowanberry\*, 413-2  
*Rubi idaei fructus*, 374-2  
*Rubiae rhizomata et radices*, 375-2

**Sage leaf** (*Salvia officinalis*), 449-2  
*Salicis cortex*, 350-2  
*Salviae officinalis folia*, 449-2  
*Sambuci nigrae flores*, 326-2  
 Sandy everlasting flower\*, 316-2  
 Sanguisorba root, 709-3  
*Sanguisorbae radices*, 709-3  
*Schisandrae chinensis semina*, 369-2  
 Schizandra seed\*, 369-2  
 Sea buckthorn fruit, fresh\*, 387-2  
 Senna leaf, 416-2  
 Senna leaf and pods\*, 417-2  
 Senna pods, Alexandrian, 419-2  
 Senna pods, Tinnevely, 420-2  
*Sennae folia*, 416-2  
*Sennae fructus acutifoliae*, 419-2  
*Sennae fructus angustifoliae*, 420-2  
*Sennae folia cum fructus*, 417-2  
*Serpylli herba*, 443-2  
 Shelf fungus\*, 714-3  
 Shepherd's purse herb\*, 397-2  
*Silybi mariani fructus*, 712-3  
*Sorbi aucupariae fructus*, 413-2  
 Spotted ladysthumb\*, 702-3  
 St. John's wort, 346-2  
*Stramonii folia*, 339-2  
 Stramonium leaf, 339-2  
 Strawberry fruit, 707-3

Strawberry leaf, 706-3

**Tanaceti vulgaris flores**, 339-2  
 Tansy flower\*, 339-2  
*Taraxaci officinalis radices*, 388-2  
*Thermopsis lanceolata herba*, 713-3  
 Thyme, 426-2  
*Thymi herba*, 426-2  
*Tiliae flores*, 370-2  
 Tormentil, 366-2  
*Tormentillae rhizomata*, 366-2  
*Tussilaginis farfarae folia*, 377-2

**Urticae folia**, 354-2  
*Uvae ursi folia*, 429-2

**Vaccinii vitis-idaeae folia**, 324-2  
 Valerian root, 699-3  
*Valerianae rhizomata cum radicibus*, 699-3  
*Viburni cortex*, 353-2  
 Viburnum bark\*, 353-2  
*Violae herba*, 437-2

**Water piper herba\***, 701-3  
 White cinquefoil\*, 710-3  
 Wild pansy (flowering aerial parts), 437-2  
 Wild thyme, 443-2  
 Willow bark, 350-2  
 Wormwood, 403-2

**Yarrow**, 431-2

**Zeae maydis styli cum stigmatis**, 358-2  
*Zingiberis rhizoma*, 351-2

# ВЫХОДНЫЕ данные